

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97108663

※ 申請日期： 97.3.12

※IPC 分類：

A61K 31/7008 (2006.01,

A61K 31/424 (2006.01,

C07H 15/12 (2006.01,

C07D 519/00 (2006.01,

A61P 31/04 (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

巨環內酯

MACROLIDES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞產品公司 / PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

伍德 大衛 J. / WOOD, DAVID JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄格州格羅頓市東方角路

Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大布隆 理查 A. / BUZON, SR., RICHARD ALLEN

2. 弗萊納甘 馬克 E. / FLANAGAN, MARK EDWARD

3. 李真宮 / LI, ZHENGONG BRYAN

4. 梅吉 湯瑪斯 V. / MAGEE, THOMAS VICTOR

5. 諾伊 馬克 C. / NOE, MARK CARL

6. 萊利 猷沙 D. / REILLY, USA DATTA

7. 威德里卡 丹尼爾 W. / WIDLICKA, DANIEL WILLIAM

國 籍：(中文/英文)

1.~5.7. 美國 / U.S.A.

6. 英國 / ENGLAND

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2007/03/13、 60/894,475
2. 美國、 2008/01/24、 61/023,370

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關於巨環內酯化合物及其在動物(其包括
5 人類)體內作為抗細菌劑及抗原蟲劑之用途。本發明亦係有關於製備化合物之方法、可用於製備化合物之中間產物、及含化合物之藥學組成物。本發明進一步包括藉對需要此療法之患者投與化合物或組成物以治療及/或預防疾病，例如細菌及/或原蟲感染(或其它指徵，例如癌、炎症或動脈粥
10 瘤硬化)的方法。

【先前技術】

發明背景

習知巨環內酯，其包括酮巨環內酯，在許多實例中為具有抗細菌活性之化合物種類。雖然不想受限於本發明，
15 咸信該巨環內酯可結合細菌的核糖體以抑制蛋白質合成。因此，雖然本發明未受任何理論所束縛或限制，但是至少概括地說，紅黴素、澄清血黴素、及其它巨環內酯之作用機制的活性係已知。

紅黴素及澄清血黴素為已為吾人所熟知之巨環內酯。
20 例如如在以下參考資料中所述，已藉，例如導入改質物於紅黴素或澄清血黴素之各位置而製成其它以紅黴素為主之巨環內酯化合物：US4331803；US4474768；US4517359；US5523399；US5527780；US5635485；US5804565；US6020521；US6025350；US6075133；US6162794；

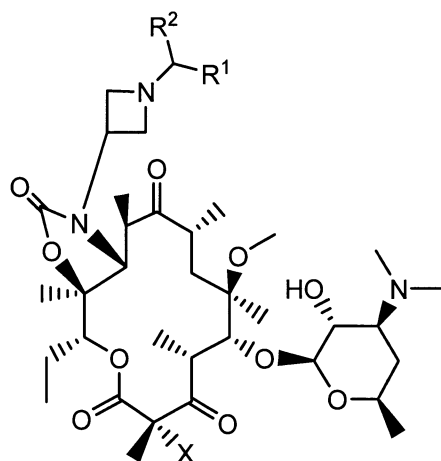
US6191118 ; US6248719 ; US6291656 ; US6437151 ;
US6472371 ; US6555524 ; US2002/0052328 ;
US2002/0061856 ; US2002/0061857 ; US2002/0077302 ;
US2002/0151507 ; US2002/0156027 ; US2003/0100518 ;
5 US2003/0100742 ; US2003/0199458 ; US2004/0077557 ;
US2006/0135447 ; WO99/11651 ; WO99/21866 ;
WO99/21869 ; WO99/35157 ; EP1114826 ; 及 Tanikawa 等人 ,
J. Med. Chem., 46:2706-2715 (2003)。另外相關公開案揭示
在下文中。文中列舉之這些及所有文件實際上完全在此併
10 入本案以為參考資料，其包括各種教示、更改、及修飾呈
各種組合之巨環內酯上之目標位置的方法。因此，衍生物
可包括，例如於C-2、C-3、C-6、C-9、C-10、C-11、C-12、
及C-13紅黴素位置等之改質物、及對應氮雜內酯衍生物。
為了應付日益增多之抗藥性有機體的出現且尤其為了改良
15 安全性及改良活性範圍，所以對新巨環內酯有持續需求。

【發明內容】

發明概要

本發明係有關於式(I)特定化合物、其製法及有用中間
產物、其藥學組成物、及治療並預防細菌感染之方法。在
20 許多實施例中，該等化合物能有效抗對其它抗生素(包括其
它巨環內酯)具抗藥性之有機體。

更詳細地，本發明係有關於式(I)化合物：



(I)

其中 R^1 係選自以下所組成之群組：3-羥基-[1,5]-茶啖-4-基、3-羥基-[1,6]-茶啖-4-基、及3-羥基-[1,7]-茶啖-4-基，其中該等3-羥基-[1,5]-茶啖-4-基、3-羥基-[1,6]-茶啖-4-基、及
 5 3-羥基-[1,7]-茶啖-4-基可選擇性經一選自由 (C_1-C_3) 烷基、環丙基、及環丁基所組成之群組的基團取代；

R^2 係選自由氫、甲基、及乙基所組成之群組；且

X為氫或氟；

或其藥學上可接受鹽。

10 在一實施例中， R^1 為3-羥基-[1,5]-茶啖-4-基。在另一實施例中， R^1 為3-羥基-[1,6]-茶啖-4-基。在另一實施例中， R^1 為3-羥基-[1,7]-茶啖-4-基。

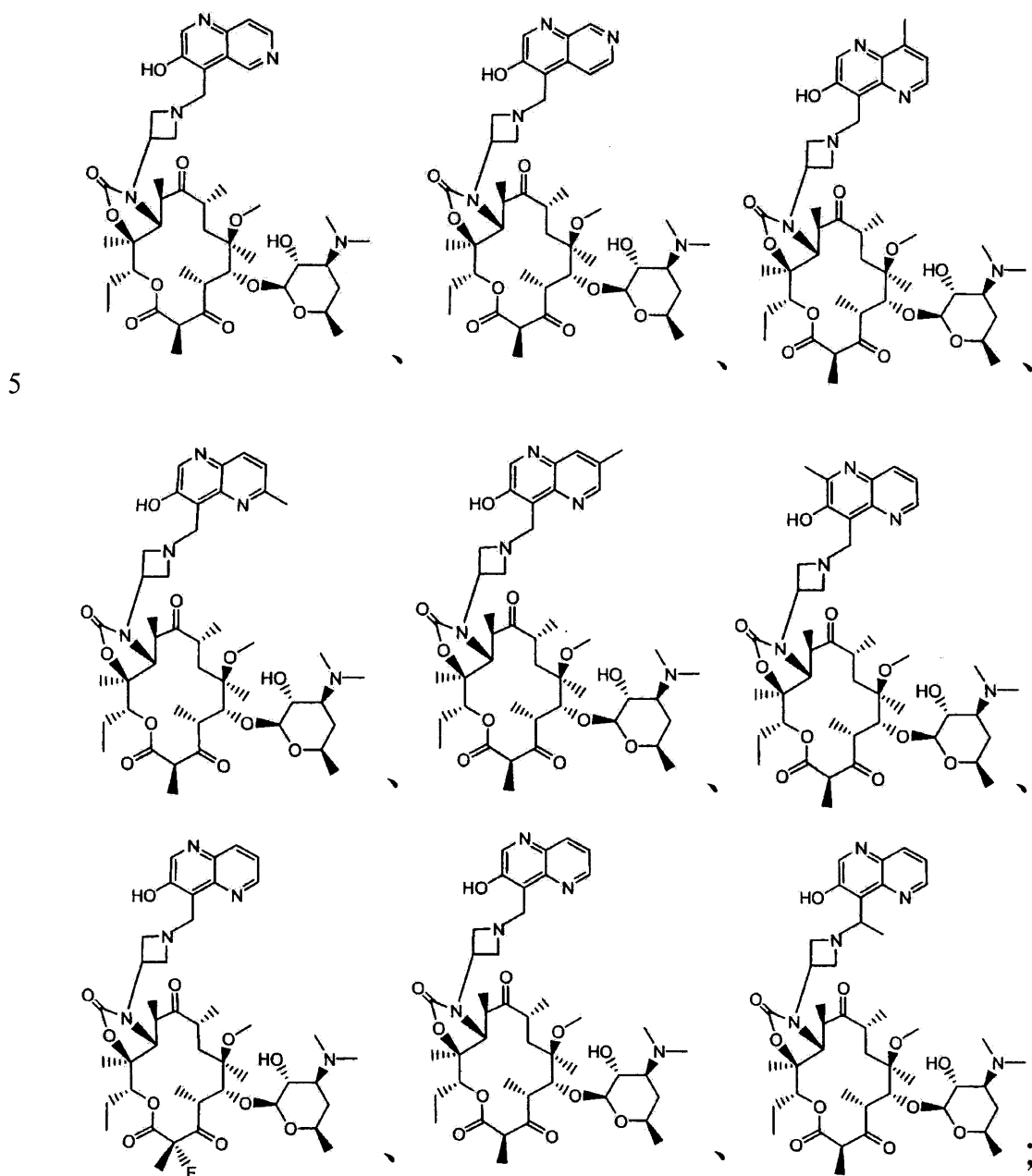
在一實施例中， R^1 係經甲基取代。在另一實施例中， R^1 係經乙基取代。在另一實施例中， R^1 係經丙基取代。在
 15 另一實施例中， R^1 係經環丙基取代。在另一實施例中， R^1 係經環丁基取代。

在一實施例中， R^2 為氫。在另一實施例中， R^2 為甲基。在另一實施例中， R^2 為乙基。

在一實施例中，X為氫。在另一實施例中，X為氟。

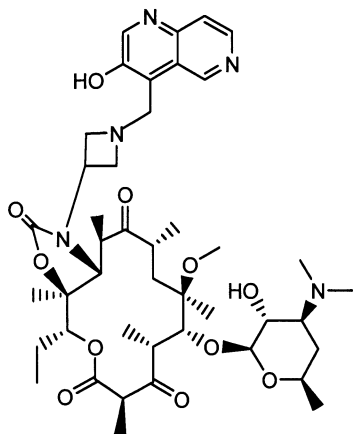
在一實施例中，R¹為3-羥基-[1,5]-茶啖-4-基，R²為氫，
且X為氫；或其藥學上可接受鹽。

式(I)之特定化合物實例包括：



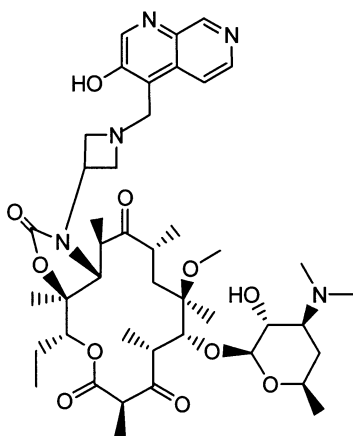
及其藥學上可接受鹽。

在一實施例中，該式(I)化合物為



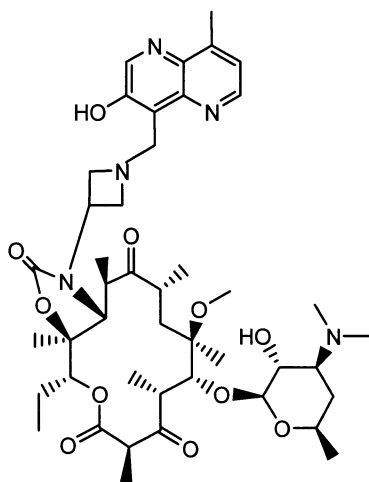
或其藥學上可接受鹽。

在另一實施例中，該式(I)化合物為



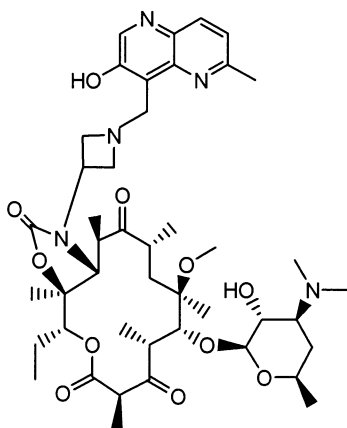
5 或其藥學上可接受鹽。

在另一實施例中，該式(I)化合物為



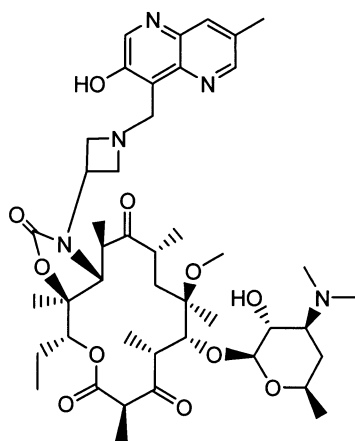
或其藥學上可接受鹽。

在另一實施例中，該式(I)化合物為



或其藥學上可接受鹽。

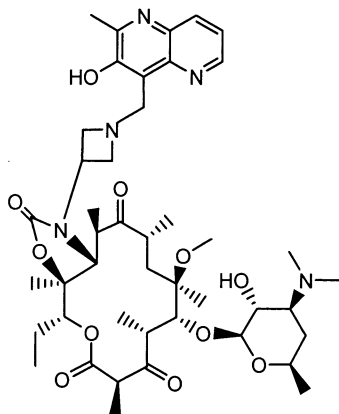
在另一實施例中，該式(I)化合物為



5

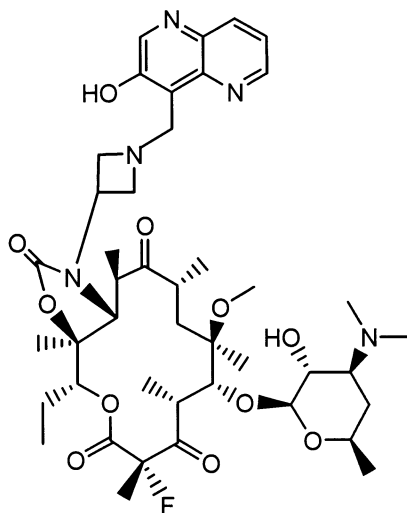
或其藥學上可接受鹽。

在另一實施例中，該式(I)化合物為



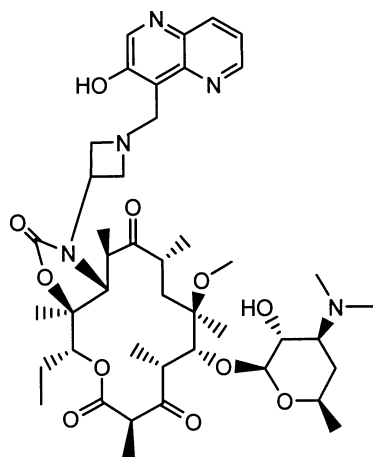
或其藥學上可接受鹽。

在另一實施例中，該式(I)化合物為



或其藥學上可接受鹽。

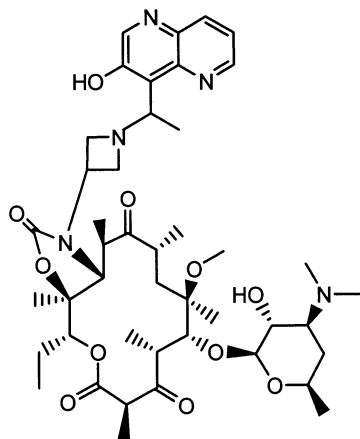
在另一實施例中，該式(I)化合物為



5

或其藥學上可接受鹽。

在另一實施例中，該式(I)化合物為



或其藥學上可接受鹽。

在本發明一實施例中，該式(I)化合物之藥學上可接受鹽為反丁烯二酸鹽。

在本發明另一實施例中，上述式(I)化合物之特定結構的藥學上可接受鹽為反丁烯二酸鹽。

本發明亦有關於含該式(I)化合物或其藥學上可接受鹽、及藥學上可接受載劑之藥學組成物。

本發明亦有關於用於治療哺乳動物之細菌感染的方法，其包括對該哺乳動物投與一數量之能有效治療細菌感染之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。在一實施例中，該細菌感染係選自以下所組成之群組：社區性呼吸道感染(RTI)、細菌性社區感染性肺炎(CAP)、慢性支氣管炎之急性惡化(AECB)、竇炎及咽炎。在另一實施例中，該細菌感染為社區型呼吸道感染(RTI)。在另一實施例中，該細菌感染為社區感染性肺炎(CAP)。在另一實施例中，該細菌感染為慢性支氣管炎之急性惡化(AECB)。在另一實施例中，該細菌感染為竇炎。在另一實施例中，該細菌感染為咽炎。

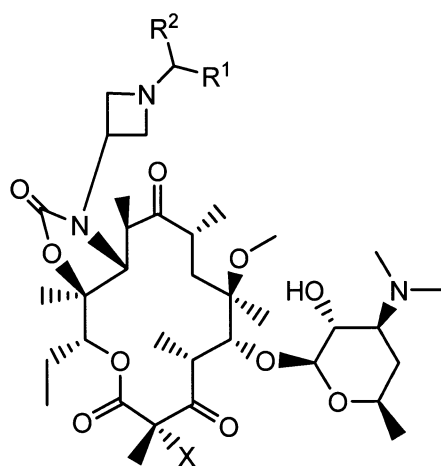
本發明亦有關於治療對澄清血黴素具抗藥性之細菌感染的方法，其包括對需要此療法之哺乳動物患者投與治療上有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明亦有關於治療藉對澄清血黴素具抗藥性之釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)或肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)中之至少一種而引起之感染的方法，其包括對需要此療法之哺乳動物患者投與治療上有效量之式(I)化合

物或其藥學上可接受鹽。

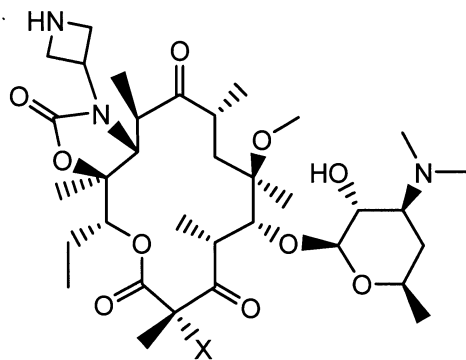
本發明亦有關於治療藉釀膿鏈球菌、肺炎鏈球菌、流行感冒嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)或黏膜炎莫拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*)中之至少一起而引起之感染的方法，其包括對需要此療法之哺乳動物患者投與治療上有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明亦有關於製備式(I)化合物，



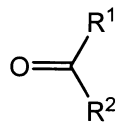
(I)

或其藥學上可接受鹽之方法，其包括第一步驟：在酸觸媒及極性非質子性溶劑存在下，使式(VIII)化合物



(VIII)

與式(IC)化合物



(IC)

進行反應以形成摻合物；

及第二步驟：以還原劑處理該摻合物；

- 5 其中R¹係選自以下所組成之群組：3-羥基-[1,5]-萘啶-4-基、3-羥基-[1,6]-萘啶-4-基、及3-羥基-[1,7]-萘啶-4-基，其中該3-羥基-[1,5]-萘啶-4-基、3-羥基-[1,6]-萘啶-4-基、及3-羥基-[1,7]-萘啶-4-基可選擇性經一選自由(C₁-C₃)烷基、環丙基、及環丁基所組成之群組的基團取代；

- 10 R²係選自由氫、甲基、及乙基所組成之群組；

X為氫或氟。

在一實施例中，該酸觸媒係選自以下所組成之群組：

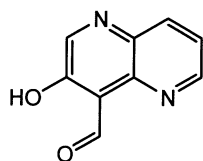
三甲基乙酸、異丁酸、2,2-二甲基丁酸、及2-苯基丙酸；該極性非質子性溶劑係選自以下所組成之：四氫呋喃(THF)、

- 15 2-甲基THF、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙腈、及其混合物；

且該還原劑係選自以下所組成之群組：三乙醯氧基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、及具有金屬觸媒之氫。在一實施例中，該金屬觸媒係選自碳載銨或碳載鉑。

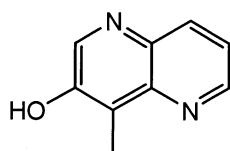
- 20 在一實施例中，該酸觸媒為三甲基乙酸，且該還原劑為三乙醯氧基硼氫化鈉。

本發明亦有關於製備式(C)化合物



(C)

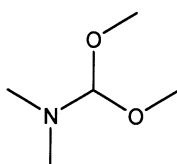
之方法，其包括第一步驟：在鹼存在下，使式(IX)化合物



(IX)

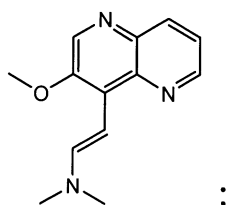
5

與式(X)化合物



(X)

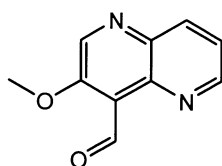
進行反應以製備式(XI)化合物



(XI)

10

第二步驟：在水中使式(XI)化合物與過碘酸鈉進行反應
以形成式(XII)化合物



(XII)

15

及第三步驟：式(XII)化合物在LiCl或HCl中進行反應以形成式(C)化合物。

本發明包括治療人類或非人類群之方法，例如用以中止或治療(其包括預防)細菌或原蟲感染之方法，其包括對患者投與有用或有效量之本發明化合物，其包括生理上可接受鹽或溶劑化物，且包括組成物。

若必要，本發明該等化合物亦可併用其它活性成份以獲得適於不只一種病症或生物目標之合併治療劑。例如，該等化合物可併用其它抗感染劑或能增加抗感染劑之效力或其它性質的藥劑，例如流出物抑制劑。

該等式(I)化合物可用於治療罹患，諸如細菌感染之疾病的患者。

如文中使用，該名詞“患者”係指哺乳動物，諸如人類、狗、貓、馬、豬、牛等。在一實施例中，該患者為人類。

容易接受本發明之式(I)化合物、藥學組成物及方法治療之細菌感染包括由許多病原引起之細菌感染，該等病原包括，諸如但不限於：肺炎鏈球菌、釀膿鏈球菌、流行感冒嗜血桿菌、及黏膜炎莫拉克氏菌。在一實施例中，該等式(I)化合物可用以治療抗巨環內酯之肺炎鏈球菌及釀膿鏈球菌之分離物。在其它實施例中，該等式(I)化合物可用於治療抗巨環內酯之葡萄球菌及鏈球菌。在另外實施例中，該等式(I)化合物可用以治療肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*)及肺炎黴漿菌(*Mycoplasma pneumoniae*)。在本發明其它實施例中，該等式(I)化合物可用以治療其它鏈球

菌(藍士菲爾特(Lancefield)B、C、D及G組))及嗜肺退伍軍人協會桿菌(*Legionella pneumophila*)。

該等式(I)化合物可用於治療社區性呼吸道感染(RTI)。該等式(I)化合物可用以治療通常為社區感染之敏感性
5 性及多重藥物抗藥性(MDR)呼吸病原，其包括肺炎鏈球菌、膿腫鏈球菌、流行感冒嗜血桿菌、及黏膜炎莫拉克氏菌。

本發明亦有關於含一或多種式(I)化合物及至少一另外成份之任何組合的本發明組成物(下文稱為“本發明該等組成物”)。在一實施例中，本發明該組成物包含治療上有效
10 量之本發明式(I)化合物。

該至少一另外成份之非限制性實例包括雜質(例如存在於未精製之式(I)化合物內的中間產物)、如下述之活性劑或藥劑(例如另一抗細菌劑)、藥學上可接受賦形劑或一或多
種溶劑(例如如文中所述之藥學上可接受載劑)。

15 適於對需要此療法之患者(例如人類)投與之本發明組成物在文中亦稱為“本發明藥學組成物”。

該藥學組成物可以呈適於對患者投與之任何形式。例如該藥學組成物可以呈以下形式：適於口服，諸如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、持續釋放配方、溶液、及懸浮液；適
20 於非經腸注射，諸如無菌溶液、懸浮液或乳液；適於局部投藥，諸如軟膏或乳劑；或適於直腸投藥，諸如栓劑。該藥學組成物可以呈適於精確劑量之單一投藥的單位劑型。

非經腸投藥形式之實例包括活性化合物在無菌水性溶液，例如水性丙二醇或右旋糖溶液中之溶液或懸浮液。若

必要，此等劑型可經合適緩衝劑處理。

在一實施例中，本發明該藥學組成物可以呈口服劑型之形式。根據標準藥學實務，口服劑型之非限制性實例包括，例如可咀嚼錠劑、膠囊、丸劑、含片、口含錠、小藥
5 囊、散劑、糖漿、酏劑、溶液、及懸浮液等。

在另一實施例中，本發明該藥學組成物亦可經由鼻胃管而直接傳遞至患者之胃腸道。

該等錠劑、丸劑、膠囊等可含有選自以下之賦形劑：結合劑，諸如聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素
10 (HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、蔗糖、明膠、金合歡膠、黃蓍膠或玉米澱粉；填料，諸如微結晶狀纖維素、乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸氫鈣、甘胺酸及澱粉；分解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸、甘醇酸、澱粉鈉、交聯之羧甲基纖維素鈉及特定錯合矽酸鹽；潤滑劑，諸如
15 硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石；及甜化劑，諸如蔗糖、乳糖或糖精。當一劑量單位形式為膠囊時，除了上述類型之物質外，其尚可含有液體載劑，諸如脂肪油。可存在各種其它物質以作為包衣或用以修飾該劑量單位之物理形式。例如，錠劑可經蟲劑、糖或兩者包衣。

20 就小兒口服懸浮液及小藥囊而言，這些賦形劑可包含懸浮佐劑，諸如黃酸樹膠或羥丙基甲基纖維素；助滑劑，諸如膠態二氧化矽；稀釋劑及增體積劑、諸如二氧化矽；調味劑，諸如泡泡糖、柑橘、香蕉、覆盆子及金色糖漿或其混合物；甜化劑，諸如阿斯巴甜(aspartame)或糖；及安

定劑，諸如琥珀酸。可使用在藥學配方之製造領域及適於重組成此等懸浮液之無水配方的製程中習用之技術以製備散劑或顆粒配方，諸如小兒懸浮液配方及小藥囊。例如合適技術為將無水粉末狀或粒狀成份混合之技術。

5 在一實施例中，該等式(I)化合物可用以治療各種醫院及社區型感染，諸如人類之呼吸道感染、手術感染、中樞神經系統感染、胃腸感染、生殖泌尿感染、婦科感染、皮膚及軟組織感染、及眼感染與社區感染性肺炎(下文稱為“該等感染”)。

10 在一實施例中，該感染係選自以下所組成之群組：慢性支氣管炎之急性惡化、竇炎、中耳炎、腦膿腫、咽炎、腦膜炎、未併發性/併發性尿道感染、腎盂腎炎、醫院感染性肺炎、社區感染性肺炎、外科預防、未併發性/併發性皮膚及皮膚結構感染、腹內感染、前列腺炎、產科及婦科感
15 染、骨及關節感染、糖尿病足、及菌血症。

在另一實施例中，該感染係選自以下所組成之群組：併發性及未併發性尿道感染、併發型皮膚及皮膚結構感染、糖尿病足感染、社區感染性肺炎、醫院感染性肺炎、腹內感染、及產科及婦科感染。

20 在一特定實施例中，該感染為中耳炎。在另一特定實施例中，該感染為併發性皮膚及皮膚結構感染。

欲投與之該等式(I)化合物的最低量為治療上有效量。該名詞“治療上有效量”意指可預防哺乳動物(例如人類)之細菌感染的發生、減輕細菌感染之症狀、中止細菌感染之

演變、及/或根除細菌感染之化合物數量。

典型上，適於成人之本發明該等式(I)化合物之有效每日劑量(亦即在約24小時內之總劑量)為約200毫克至約6000毫克；在另一實施例中，有效每日劑量為約800毫克至約6000毫克；而在另一實施例中，有效每日劑量為約800毫克至約4000毫克。以約1週至約2週的時間投與該每日劑量。在某些情況下，可能需要使用這些範圍外之劑量。

本發明該等式(I)化合物可以與一或多種另外藥物或藥劑(“另外活性劑”)一起投與。可同時、個別或連續使用該等式(I)化合物及另一活性劑。

在一實施例中，該另外活性劑為抗細菌劑。有用抗細菌劑之非限制性實例包括： β -內醯胺，諸如青黴素(例如阿莫西林(amoxicillin)及胺苄青黴素(ampicillin))、頭孢菌素(cephalosporin)(例如頭孢品(cefipime)、頭孢托林匹戈西(cefditoren pivoxil)(Spectracef[®])、頭孢金素(cephalothin)、頭孢克羅(cefaclor)或頭孢克肟(cefixime))； β -內醯胺酶抑制劑及 β -內醯胺/ β -內醯胺酶抑制劑組合，諸如舒巴坦(sulbactam)、克拉維酸(clavulanic acid)、三唑巴坦(tazobactam)及哌拉西林(piperacillin)-三唑巴坦(Zosyn[®])；巨環內酯，諸如阿齊黴素(azithromycin)、紅黴素或澄清血黴素；及氟喹酮(fluoroquinolone)，諸如諾氟沙辛(norfloxacin)、西普沙辛(ciprofloxacin)、左沙辛(levofloxacin)(Levaquin[®])、莫西沙辛(moxifloxacin)(Avelox[®])或依諾沙辛(enoxacin)。另外抗細菌劑之其它非限制性實例

可以在以下參考資料中找到：Walsh and Wright, Chemical Reviews 105(2):391-394 (2005)；及 Bush 等人，Current Opinion in Microbiology 7:466-476 (2004)。

在已證明抗炎效用之許多巨環內酯抗生素(見，例如
5 Scaglione等人，Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 41,
Supplement B:47-50 (1998)及 Ianaro 等人，The Journal of
Pharmacology and Experimental Therapeutics 292:156-163
(2000))中，式(I)化合物之其它潛在用途可包括抑制炎症(其
包括風濕性關節炎)中之免疫反應。雖然該抗炎活性之作用
10 機制並未清楚，但是最近證據表示可增加核內體小室之pH
的藥劑，諸如羥基氯喹啉，能抑制某些類鐸(Toll-like)受體
(TLR)傳訊。可知巨環內酯亦可具有此種性質，因此可作為
TLR 7、8或9拮抗劑(Kyburz等人，Nature Clinical Practice
Rheumatology 2:458-459 (2006))。

15 在一實施例中，該一或多種另外活性劑，當使用時，
係在式(I)化合物之投藥前投與。在另一實施例中，該一或
多種另外活性劑，當使用時，係在式(I)化合物之投藥後才
投與。在另一實施例中，該一或多種另外活性劑，當使用
時，係約同時與式(I)化合物投與。

20 可藉用以投與該另外活性劑之任何方式而投與該另外
活性劑。

在一實施例中，該一或多種另外活性劑係存在於本發
明該藥學組成物中。因此，在另一實施例中，本發明係有
關於使用進一步包含一或多種另外活性劑之本發明藥學組

成物以治療患者的方法。

必需瞭解文中之任何段落標題及副標題係為了讀者方便起見且具非限制性。例如在發明內容中之標的並沒有特殊地位，而係僅出於在該段落內之編排。

- 5 除非另有指定，本文件中所使用之語言及名詞係以如相關熟練技術人員所瞭解之最廣泛合理的解釋提供。此外，在其中所列舉該標的(例如於特定分子位置之取代作用)係選自一合適物群組之說明及申請專利範圍中，該列舉係明確地有意包括所列舉群組之任何子集。就多個可變位置
10 或取代基而言，亦涵蓋群組或可變子集的任何組合。

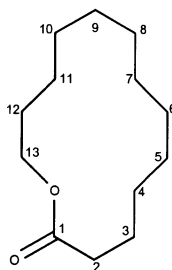
- 除非另有說明，以下縮寫具有以下意義：“mmol”意指“毫莫耳”、“mol”意指“莫耳”，“GCMS”意指“氣相層析質譜儀”(文中所有試樣係在Agilent Technologies 5975 GCMS上操作)，“室溫”意指“環境溫度”，“QD”意指“每日一次”，“Ac”
15 意指“乙醯基”，“AUC”意指“在曲線下之面積”，“Ph”意指“苯基”，“Bz”意指“苯甲醯基”、“CBZ”意指“苄氧羰基”，“CDI”意指“羰基二咪唑”，“DBU”意指“1,8-二氮雜環[5.4.0]十一-7-烯”，“DCM”或“CH₂Cl₂”意指“二氯甲烷”，“DMAP”意指“二甲胺基吡啶”，“DMF”意指“二甲基甲醯胺”，
20 “DMF/DMA”意指“N,N-甲基甲醯胺二甲基縮醛”，“DMSO”意指“二甲基亞砷”，“EDC”意指“1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽”，“EtOAc”意指“乙酸乙酯”，“EtOH”意指“乙醇”，“HCl”意指“鹽酸”，“IPE”意指“二異丙醚”，“MeCN”意指“乙腈”，“MeOH”意指“甲醇”，“MIC”意指“最

低抑制濃度”，“MS”意指“質譜法”(文中所有試樣係藉 LCMS-電噴法(使用乙腈、水、甲酸混合物進行梯度溶析)或探針APCI方法而分析)，“ NaHCO_3 ”意指“碳酸氫鈉”，，“ Na_2SO_4 ”意指“硫酸鈉”，“ NH_4OH ”意指“28-30%之濃水性氫氧化銨溶液”，“NMR”意指“核磁共振光譜測定法”(文中所有試樣係於400MHz下在Varian儀器上操作)，“TEA”意指“三乙胺”，而“THF”意指“四氫呋喃”。

如文中使用，該名詞“(C₁-C₃)烷基”係指具有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基。

如文中使用，該名詞“二鹽酸鹽”意指“約2當量之HCl”。

除非文中另有指示，以紅黴素為主之巨環內酯碳係藉下示之編號慣例而確認：



除非明顯可知或另有指定本發明該等化合物及申請專利範圍中之名詞“化合物”，不論在本文中是否有明確列舉，係涵蓋任何藥學上可接受鹽或溶劑化物、及任何非晶形或結晶形式或互變異構物。同樣，一系列舉物可以是任何物質或含該列舉化合物之組成物(例如含化合物、互變異構物、差向異構物、立體異構物、不純混合物等之外消旋混合物的鹽之組成物)。

該等式(I)化合物可以以非溶劑化形式及溶劑化形式存在。因此，應該瞭解本發明該等化合物亦包括如下述之水合物及溶劑化物形式。

與本發明該等組成物有關之該名詞“溶劑”包括有機溶劑(例如甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、及四氫呋喃)及水。該一或多種溶劑可以以非化學計量，例如呈微量雜質形式)或以可溶解本發明該化合物之足量存在。或者，以本發明該化合物之數量為基準計，該一或多種溶劑可以以化學計算，例如0.5：1、1：1或2：1莫耳比存在。

文中使用之該名詞“溶劑化物”係用以描述非共價或在溶劑與溶質之間容易可逆之組合。應瞭解該溶劑化物可以呈固體、漿體(例如懸浮液或分散液)或溶液形式。溶劑之非限制性實例包括乙醇、甲醇、丙醇、乙腈、二甲醚、二乙醚、四氫呋喃、二氯甲烷、及水。當該溶劑為水時，則使用該名詞“水合物”。

適於有機水合物之目前普遍使用的分類系統為可定義單離部位或通道水合物之分類系統-見Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)。單離部位水合物為其中之水分子係藉插入有機分子而自彼此直接接觸而單離之水合物。在通道水合物中，該等水分子係位於晶格通道內，於其中其係緊鄰其它水分子。

當該溶劑或水係牢固結合時，該複合物可具有和濕度無關之定義明確的化學計量。然而，當該溶劑或水具弱結

合性(如在通道溶劑化物及吸濕性化合物中之結合性)時，該水/溶劑含量可取決於濕度及乾燥條件。在此等情況下，非化學計量可以是標準量。

除非另有指定，如文中使用，該名詞“藥學上可接受鹽(群)”包括可存在於該等化合物內之酸性或鹼性基團的鹽類。鹼性化合物可以與各種無機及有機酸形成多種鹽。可用以製備此等鹼性化合物之藥學上可接受酸加成鹽的酸類為可形成非毒性酸加成鹽之酸。該等化合物可形成，例如硫酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、甲苯磺酸鹽、琥珀酸鹽、苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乳酸鹽、及鹽酸鹽。鹼性鹽可以是單鹼或二鹼鹽。在一較佳實施例中，該鹽為反丁烯二酸鹽。

除非另有指定，就使用本發明該等化合物而言，如文中使用之該等名詞“治療”及“治療法”意指逆轉、緩解、抑制此種名詞適用之疾病或病症或此疾病或病症之一或多種症狀的演變，或部份或完全預防該疾病或病症。“預防”意指在感染發生前進行治療。

該名詞“藥學組成物”係指呈適於對患者有效投與之任何形式的活性化合物，例如該化合物及至少一種藥學上可接受載劑之混合物。

該名詞“藥學上可接受載劑”係指可以與藥學組成物中之化合物一起對患者投與之物質。當以足以傳遞治療量之該化合物的劑量投與時，該載劑應該不會破壞該化合物之藥理活性且應該不具毒性。

該名詞“賦形劑”意指可併用該等式(I)化合物以產生藥學組成物或口服藥物劑型之惰性物質。該名詞“藥學上可接受賦形劑”意指該賦形劑必需可以與該組成物之其它成份相容且對其接受者無害。該等藥學上可接受賦形劑係根據
5 預定劑型而選擇。

本發明化合物具有不對稱中心，因此可以以不同的鏡像異構形式及非對映異構形式存在。本發明包括呈所有比率之所有光學異構物與立體異構物及其混合物，且包括所有藥學組成物及可使用或含有彼等之治療方法。雖然可以
10 以特定立體化學構型描述例示在本申請案中之特定化合物，但是亦涵蓋具有於任何對掌中心之反向立體化學性質或其混合物之化合物。前述化合物可以以混合物形式存在或富含任何程度之任何組份。若未明確說明一位置之立體化學性質，則有意涵蓋任何構型或任何比率之混合物。

15 本發明化合物包括其藥學上可接受衍生物或前藥。“藥學上可接受衍生物或前藥”意指一旦對接受者投與時，可提供(直接或間接)本發明化合物或其代謝產物或殘留物之該化合物之酯或其它衍生物的任何藥學上可接受鹽、酯、鹽。本發明之更特佳衍生物及前藥為當對患者投與此等化合物
20 時可增加該等化合物之生體可用率(例如使口服化合物更能有效被血液吸收)、可增強該母化合物對特定生物小室之傳遞、可增加注射投藥之溶解性、可改變新陳代謝或改變排泄速率之衍生物及前藥。

該等式(I)化合物可顯示同質多晶形性。可在各種條件

下藉本發明化合物之結晶反應而製備式(I)多晶形化合物。
例如就再晶化反應而言，可能使用各種溶劑(其包括水)或不同溶劑混合物；於不同溫度下進行結晶反應；在結晶反應期間，各種冷卻模式之範圍自很快至很慢。亦可藉加熱或
5 熔化本發明化合物，繼而逐漸或快速冷卻而獲得多晶形物。可藉固體探針NMR光譜測定法、IR光譜測定法、差示掃描式量熱法、粉末X-射線繞射法或其它此等技術而測定該等多晶形物之存在。

本發明包括其中氫、碳或其它原子中之一或多種係經
10 其不同同位素取代之化合物。此等化合物可作為新陳代謝藥物動力學研究及結合檢定中之研究及診斷工具。除了其中一或多種原子係經一具有原子量或質量數不同於在自然界中所發現之該原子量或質量數的原子取代不同外，這些同位素標記之化合物與這些式(I)化合物相同。可併入本發
15 明化合物內之同位素實例包括以下之同位素：氫、碳、氮、氧、及硫分別為：諸如但不限於： ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、及 ^{35}S 。含前述同位素及/或這些原子之其它同位素的本發明該等式(I)化合物屬於本發明範圍。式(I)特定同位素標記化合物，例如已併入放射性同位素，諸如 ^3H 及 ^{14}C
20 之式(I)化合物可用在藥物及/或基質組織分佈檢定中。就製法及檢測性之容易性而言，更特佳為氘化，亦即 ^3H 及碳-14，亦即 ^{14}C 同位素。而且，經同位素，諸如氘(亦即 ^2H)取代可由於更高代謝安定性而得到特定治療優點，例如活體內半衰期增長或劑量需求減少，且因此可較佳用於某情
25 況。通常可藉進行下述之圖解及/或實例中所揭示之程序而製備本發明之同位素標記化合物，亦即藉以容易獲得之同

位素標記試劑取代非同位素標記試劑。

該名詞“保護基團”係指可連接至官能基並於稍後階段經移除以顯示該完整無損之官能基的合適化學基團。適於各種官能基之保護基團的實例描述在以下參考資料中：T.

- 5 W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley and Sons (1991 and later editions); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed. Encyclopedia of Reagents for Organic
10 Synthesis, John Wiley and Sons (1995)。除非另有指定，如文中使用之該名詞“羥基保護基團”包含Ac、Bz、及熟悉本項技藝者已知之各種羥基保護基團，其包括Greene所描述之基團。

- 下文提供之實例及製法進一步闡明並舉列說明本發明
15 該等化合物及製備此等化合物之方法。應瞭解本發明該範圍無論如何並不受限於以下實例及製法之範圍。

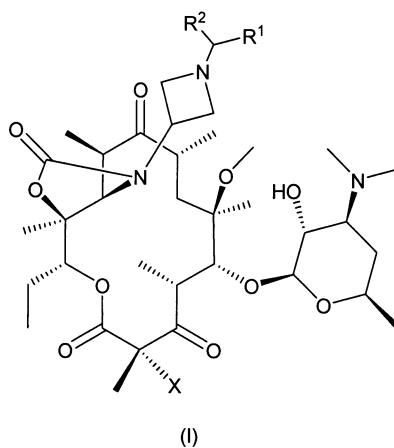
上文及下文所列舉之所有專利、專利申請案、公開案、試驗方法、文獻、及其它資料之全文在此併入本案以為參考資料。

20 **【實施方式】**

較佳實施例之詳細說明

如上述，在一實施例中，本發明係有關於如上述之式(I)化合物及其藥學上可接受鹽。為了讀者之方便起見，在文中之發明內容內係結構性描述該等式(I)化合物。應瞭解

式(I)化合物具有如澄清血黴素之相同立體化學性質，其中於C-11位置之絕對立體化學性質為(R)。結構性描述式(I)化合物之另一種方式為：



5

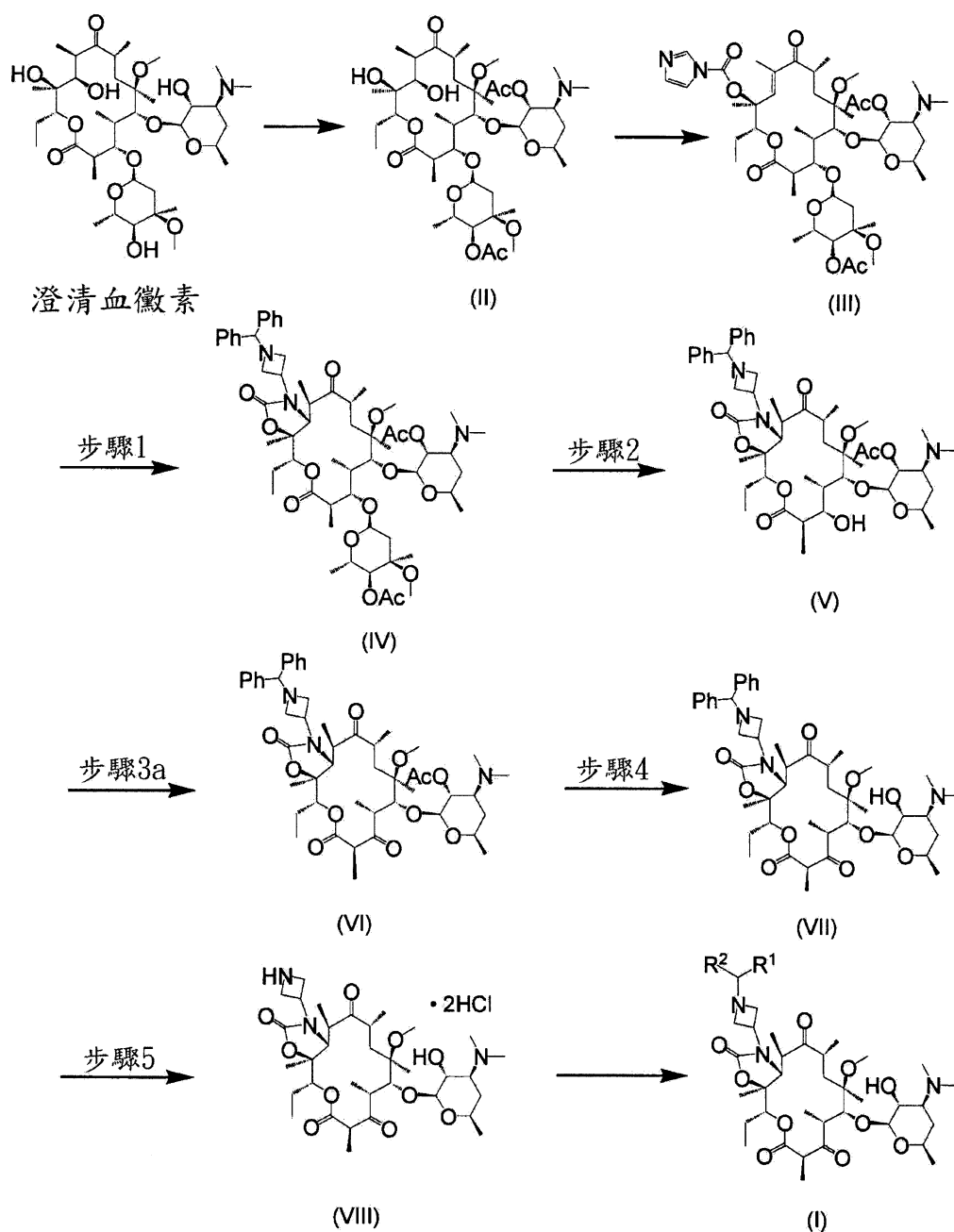
一般製法

可根據具非限制性之文中的說明文、圖解、及實例及熟練技術人員之知識以製備本發明該等化合物。

10

15

圖解 1



圖解I係闡明用以獲得式(I)化合物之合成圖解。紅黴素及澄清血黴素係已知且係市售，並可以是適於製備本發明化合物之起始物質。見，例如US 2,653,899；US 2,823,203；及US 4,331,803。可使用本項技藝中已為吾人所熟之方法以保護於2'及4''(II)之澄清血黴素，諸如於約室溫下，在鹼，諸

如TEA，及活化劑或觸媒，諸如DMAP存在下，在溶劑(諸如DCM、THF或甲苯)中與2當量乙酸酐進行反應，費時約2小時至24小時。然後可藉使(II)與約3至5當量CDI進行反而製成11-去氧基-2',4''-二乙醯基-10,11-二去氫-12-O-((1H-咪唑-1-基)-羰基)-6-O-甲基-紅黴素A(III)。見，例如Baker等人，J. Org. Chem., 53:2340-2345 (1988)。可以於約25至40°C下在約2至5當量鹼，諸如DBU存在下，在非質子性溶劑(諸如MeCN、THF、IPE、DMF或其混合物)中進行該反應，費時約2至12小時。使(III)與“交聯劑”，諸如1-二苯甲基-吡唑啉(azetidin)-3-基胺(見下文製法A)或2007年3月8日公開之WO 2007/026207中所述的其它類似化合物進行反應以製備(IV)。典型上，係於25-80°C之溫度下使用胺鹼，諸如DBU、有尼格氏鹼(Huenig's base)、三乙胺等，及非質子性溶劑，諸如乙腈、THF、DMF等進行該反應，費時2至16小時。接著，於25-40°C下，藉酸性水解而移除於C-3位置之克拉定糖(cladinose)分子團以得到(V)。適於本反應之標準條件為在乙醇中之水性HCl，然而，亦可使用其它條件，諸如具有水性HCl、THF/水性HCl、丙酮/水性HCl等之異丙醇或1-丙醇。繼而使該醇氧化成酮以形成(VI)。可使用N-氯琥珀醯亞胺(NCS)及二甲基硫醚在CH₂Cl₂中之溶液或熟悉本項技藝者已知之其它氧化條件以進行該反應。

然後於25°C至回流溫度下，藉在甲醇內進行反應而移除該保護基團Ac以形成(VII)。然後於20-80°C在氫壓下，使用碳載觸媒Pd或碳載Pd(OH)₂移除該二苯甲基以形成

(VIII)。該(VIII)，3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基-12,11-(氧基羰基-(吡咁-3-基)亞胺基)-紅黴素A二鹽酸鹽係描述在製法B中。使用熟悉本項技藝者已知之方法進行該最後步驟，諸如使用醛與該氧咁巨環內酯進行還

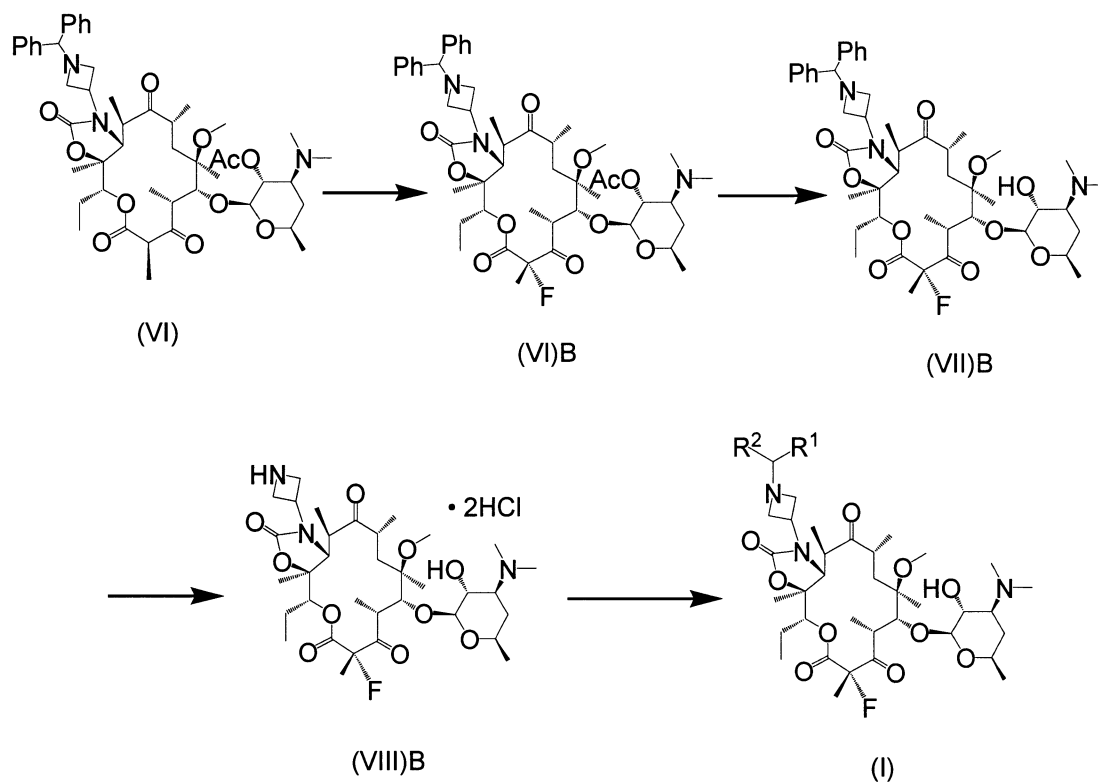
5 原胺化反應或使用烷基鹵與該吡咁巨環內酯進行烷化反應以得到式(I)化合物。可以在酸觸媒，諸如三甲基乙酸、異丁酸、2,2-二甲基丁酸、2-苯基丙酸、及其它受遮蔽羧酸存在下，在極性非質子性溶劑(諸如THF、2-甲基THF、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙腈等)中進行該還原性胺化反應。可

10 組合該吡咁巨環內酯及醛(或酮)，視需要經該酸觸媒處理，並共沸移除該反應中所產生之水。然後使用還原劑，諸如三乙醯氧基硼氫化鈉($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)或氰基硼氫化鈉在MeCN或其它類似溶劑(例如THF、EtOAc等)中之溶液處理該反應混合物以得到式(I)化合物。可以使用熟悉本項技藝

15 者已知之方法，使用製法C中所述之例示3-羥基-[1,5]-萘啶-4-甲醛合成法作為導引以製備頭部片段(headpiece)。或者，該吡咁巨環內酯可以使用如同未經保護之頭部片段的方式直接偶合至經羥基保護之頭部片段。例如在進行圖解1之最終步驟期間，可使用3-羥基-[1,5]-萘啶-4-甲醛之三甲基

20 乙酸酯(其合成法描述在製法D中)以取代3-羥基-[1,5]-萘啶-4-甲醛。

圖解2



圖解2係描述製備於C-2位置經氧化之式(I)化合物的方法。其係藉於該C-2位置氟化(VI)以製備(VI)B而進行，其製法步驟為首先於約-50至-30℃下，在溶劑(諸如DMF)中使(VI)與鹼，諸如氫化鈉、二異丙胺鉀或六甲基二矽疊氮化鋰，進行反應，費時約10至30分鐘以於該C-2位置產生陰離子/烯醇酸根。然後該陰離子可以與各種親電子劑(其包括正電性氟化劑，諸如Selectfluor[®])進行反應。製備(VI)B後，可使用圖解1所述之相同程序以獲得式(I)化合物。

以下化合物為用以製備式(I)化合物之合適中間產物。

製法A

1-二苯甲基-吡啶-3-基胺

使甲磺酸1-二苯甲基-吡啶-3-基胺(14.8克，17毫莫耳，Oakwood Products)溶解在無水DMF(60毫升)中並添加疊氮化鈉(9.0克，138毫莫耳)至該溶液內。將該混合物加熱(80℃)，費時18小時，冷卻至室溫，然後經水(20毫升)及飽和
 5 水性NaHCO₃(20毫升)處理。以DCM(4×60毫升)萃取所形成混合物並在Na₂SO₄上乾燥有機層。移除溶劑以得到粗油(11克)，使其再溶解於THF(85毫升)中並經三苯基磷(15克，57毫莫耳)處理。於室溫下攪拌後(30分鐘；記錄氣體排放及部份放熱曲線)，將該混合物加熱至回流(6小時)，然後再冷卻
 10 至室溫，接著添加NH₄OH(7毫升)並再回流(5小時)。冷卻至室溫後，移除溶劑並使用3N HCl(35毫升)處理殘留物以得到pH 1。以DCM(3×50毫升)萃取所形成酸性溶液並棄置該等有機層。然後以固體氫氧化鉀鹼化水性層至pH 10，然後再經DCM(3×75毫升)萃取。然後使該水性層經固體氯化鈉
 15 飽和並再經DCM(3×75毫升)萃取。在Na₂SO₄上乾燥合併有機層，過濾並濃縮以產生粗1-二苯甲基-吡啶-3-基胺(9.0克，37.8毫莫耳)。m/z之MS (ESI+)(M+H)⁺ 239。

製法B

3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基-12,11-(氧基羰基-(吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A二鹽酸鹽
 20 (VIII)

(圖解1之步驟1-5)：

步驟1：於室溫下添加DBU(10毫升，67毫莫耳)至1-二苯甲基-3-基胺(9.0克，37.8毫莫耳)在無水MeCN(100毫升)

中之溶液中。添加11-去氧基-2',4''-二乙醯基-10,11-二去氫-12-O-((1H-咪唑-1-基)-羰基)-6-O-甲基-紅黴素A(III)(32.5克, 35.8毫莫耳)至該溶液內並加熱(50°C)所形成混合物, 費時7.5小時, 然後於室溫下攪拌一夜。藉過濾而收集白色
 5 沈澱物(21克, 19.5毫莫耳)。將濾液濃縮至約25毫升, 然後添加水(20毫升)、飽和水性NaHCO₃溶液(30毫升)並以DCM(50毫升)萃取所形成混合物。以飽和水性NaHCO₃溶液清洗有機層, 在Na₂SO₄上乾燥並在真空下濃縮以得到黃褐色發泡體(IV)。m/z之MS (ESI+)為540 (M/2+H)⁺。

10 步驟2: 使得自步驟1之該產物溶解在EtOH(100毫升)及2N HCl(100毫升)內, 加熱(40°C)3小時。然後冷卻至30°C並攪拌一夜。在真空下將所形成混合物濃縮至原有體積之一半並於28°C下維持該浴。添加DCM(100毫升)至所形成濃縮液, 繼而小心添加固體碳酸鉀以鹼化水性層(至pH
 15 10)。分離有機層並以DCM(3×100毫升)再萃取該水性層。在Na₂SO₄上乾燥該等合併有機層並濃度縮成白色發泡體(V)。m/z之MS (ESI+)m/z為440 (M/2+H)⁺。

步驟3a: 使得自步驟2之該粗產物再溶解於無水DCM(200毫升)中。先後添加無水DMSO(20毫升, 282毫莫耳)、三氟乙酸吡錠(15克, 77.7毫莫耳)及EDC(30克, 156.5
 20 毫莫耳)至該溶液內。於室溫下攪拌該混合物, 費時3小時, 然後經飽和水性NaHCO₃溶液(30毫升)及水(30毫升)處理。將該反應混合物放在分液漏斗內並分離各該層, 費時數小時。以DCM(3×75毫升)再萃取水性相並以水(50毫升)清洗該

等合併有機層。在 Na_2SO_4 上乾燥有機物外，在真空下移除該溶劑以得到黃色發泡體(VI)。m/z之MS (ESI+)為439 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟4：使得自步驟3a之該黃色發泡體再溶解於
 5 MeOH(200毫升)中並加熱(50°C)24小時，然後真空濃縮至乾燥。以己烷/二乙醚(2/1)沖洗該固體物質，經MeOH(50毫升)處理並在蒸氣浴上將所形成漿體加熱至沸點，然後冷卻至室溫。過濾所形成白色固體(VII)並在真空下乾燥(以4個步驟，獲得10.5克，12.6毫莫耳，35%產率)。m/z之MS (ESI+) 10 為418 ($\text{M}/2+\text{H}$)⁺。¹H NMR (CDCl_3) δ 7.41 (m, 4 H)、7.21 (m, 4 H)、7.16 (m, 2 H)、4.88 (br d, 1 H)、4.60 (s, 1 H)。

以下步驟3b為可用以取代步驟3a及4之另一種方法。

步驟3b：使NCS(9.94克，74.5毫莫耳)溶解在DCM(175
 毫升)內並使所形成溶液冷卻至 -10°C 。添加二甲基硫醚
 15 (5.09克，81.9毫莫耳)並維持該溫度在 -10°C 下。於 -10°C 下攪拌所形成混合物，費時1小時。於 -10°C 下緩慢導入中間產物(V)(35克，37.2毫莫耳)(其中Bz係用以取代Ac)在二氯
 甲烷(175毫升)中之溶液並維持該反應溫度在 -10°C 下。於
 -10°C 下攪拌所形成混合物，費時1小時。緩慢添加三乙胺
 20 (5.92毫升，42.4毫莫耳)，再使該溫度維持在 -10°C 以下。在 -10°C 以下之溫度下攪拌1小時後，在350毫升飽和水性 NaHCO_3 溶液及DCM(350毫升)內中止該反應。分離有機層，經飽和水性 NaHCO_3 溶液(350毫升)清洗並濃縮至低可攪拌體積(約100毫升)。以甲醇取代殘留DCM(最終甲醇體積為350毫

升)。於回流下在甲醇內加熱所形成混合物，費時12小時並濃縮至約100毫升。使該混合物冷卻至5°C並過濾。藉過濾而收集該產物(VII)以得到20.5克(24.6毫莫耳，66%產率)。

- 步驟5:使得自步驟4之白色固體溶解在MeOH中並經水性濃HCl(2.4毫升，28毫莫耳)處理。添加波門氏觸媒(Pearlman's catalyst)(碳載氫氧化鈀，20重量%Pd，約6克)至該溶液內。過濾漿體。添加波門氏觸媒(碳載氫氧化鈀，10重量%Pd，約3克)至濾液，並在壓力反應器內使該漿體接受氫氣(40至50psi)處理，同時加熱(35°C-45°C)至高2小時。
- 10 使該壓力反應器冷卻至室溫，經氮滌洗並蒸餾該觸媒。在真空下將該濾液濃縮至較小體積(約50毫升)，並添加THF(約200毫升)。濃縮該溶液，直到移除殘留水及甲醇(分別經GC-頂室及Karl Fisher試驗確認)並進一步濃縮至60毫升(最後體積)。於10°C下粒化所形成漿體，費時至少2小時
- 15 並過濾。在完全真空下乾燥所收集固體以產生標題化合物(14克)(VIII)。m/z之MS (ESI+)為335 (M/2+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD) δ 4.71-4.59 (m, 2 H)、4.48 (br t, 1 H)、4.33 (d, 1 H)、4.27 (d, 1 H)、4.16 (br t, 1 H)。

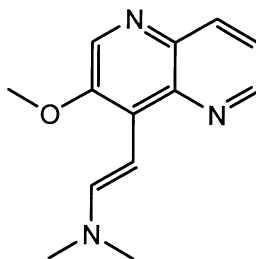
製法C

20

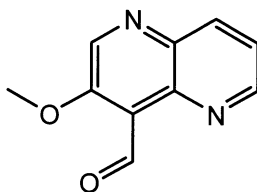
3-羥基-[1,5]-萘啶-4-甲醛:



步驟1(烯胺形成): [(E)-2-(3-甲氧基-[1,5]-萘啶-4-基-

乙烯基)-二甲基-胺

- 添加3-甲氧基-4-甲基-[1,5]-萘啶(10.01克，57.46毫莫耳)、DMF(100毫升，10體積)、DMF/DMA(13.73克，115.22毫莫耳)及第三-丁氧化鉀(3.23克，28.78毫莫耳)至250毫升配備頂上攪拌器、回流冷凝器、內溫度探針、加熱套管及氮入口/出口管之圓底燒瓶內並在攪拌下加熱至120℃，費時20小時。藉GCMS而進行該反應混合物之採樣並發現其含有4%起始物質及96%產物。然後使該混合物冷卻至65℃並在完全真空下蒸餾至約50毫升。使該混合物進行步驟2氧化反應。藉過濾該混合物而獲得分析試樣。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.824 (1H, dd, J = 4.14、2.07 Hz)、8.604 (1H, s), 8.315 (1H, d, J = 13.69 Hz)、8.207 (1H, dd, J = 8.71、2.07 Hz)、7.434 (1H, dd, J = 8.29、3.73 Hz)、6.209 (1H, d, J = 13.69 Hz)、4.083 (3H, s)、3.022 (6H, s)。

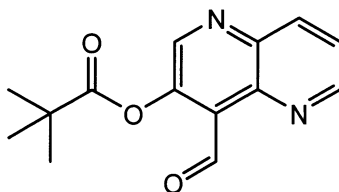
步驟2(過碘酸鈉氧化反應)：3-甲氧基-[1,5]-萘啶-4-甲醛

添加過碘酸鈉(24.7克，115.48毫莫耳)在水(150毫升)中之漿體至250毫升配備頂上攪拌器、回流冷凝器、內溫度探

針及氮入口/出口管之圓底燒瓶內。添加得自步驟1之烯胺形成法之該產物(∼50毫升溶液，理論產量13.16克，57.40毫莫耳烯胺)至該過碘酸鈉漿體，得到自20°C至50°C放熱曲線。該溶液先變成紫色，再變成紅色/褐色，使該反應混合物冷卻至25°C並攪拌2小時，然後藉GCMS而完成採樣。分析結果顯示無殘留起始物質且該產物佔該混合物之82%。過濾固體並以EtOAc(200毫升)清洗濾餅。分離各相並以EtOAc(3×200毫升)萃取水性/DMF層。然後在MgSO₄上乾燥合併有機層，過濾並在真空(40°C，60毫巴)下濃縮成褐色固體。然後使粗產物溶解在EtOAc(30毫升)中並於-10°C下再晶化。過濾該固體，經冷卻EtOAc(5毫升)清洗並乾燥以得到所欲產物(5.34克，28.4毫莫耳，49%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.352 (1H, s)、9.094 (1H, s)、9.051 (1H, dd, J = 4.36、1.86 Hz)、8.425 (1H, dd, J = 8.41、1.55 Hz)、7.613 (1H, dd, J = 8.41、4.05 Hz)、4.246 (3H, s)。

步驟3(去甲基化反應)：3-羥基-[1,5]-萘啶-4-甲醛

在燒瓶內使得自步驟2之該產物(50克，0.266莫耳)與LiCl(11.3克)、DMF(200毫升)組合並於回流下加熱20小時，在真空下將反應混合物蒸餾至原有DMF體積之約一半。接著先後添加水(250毫升)(使該鋰鹽、色彩及雜質溶解在水中)及MeOH(1000毫升)並沈澱該產物以得到27.7克(60%產率)標題化合物。¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 10.045 (1H, s)、8.54-8.46 (1H, m)、8.46-8.40 (1H, m)、8.319 (1H, s), 7.56-7.46 (1H, m)。

製法D三甲基乙酸4-甲醯基-1,5-萘啶-3-基酯

於室溫下添加羥基醛萘啶(10克，1.0當量)、THF(100
 5 毫升)、三乙胺(1當量)、及三甲基乙醯氯(1當量)至燒瓶內。
 攪拌該反應物，費時1小時。經由賽力特矽藻土而過濾該反
 應混合物並經TFH(20毫升)沖洗。組合該濾液及沖洗液並汽
 提至低可攪拌體積。添加庚烷(200毫升)並將該混合物加熱
 至回流。使該反應混合物冷卻至85°C並熱過濾。沖洗該燒
 10 瓶並經熱庚烷(100毫升)過濾。組合該濾液及沖洗液並汽提
 至約100毫升。在冰浴內冷卻該產物並晶化該產物。過濾該
 產物並經庚烷(20毫升)沖洗，在真空下乾燥並離析以得到
 9.6克(65%)標題化合物。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.32
 (1H, s)、9.08 (1H, dd, J = 4.15、1.66 Hz)、8.85 (1H, s)、8.50
 15 (1H, dd, J = 8.29、1.66 Hz)、7.73 (1H, dd, J = 8.71、4.15
 Hz)、1.47 (9H, s)。¹³C-NMR (CDCl₃) δ 27.32、39.60、124.48、
 127.73、137.77、142.39、142.47、143.64、149.00、152.41、
 176.39、191.20。

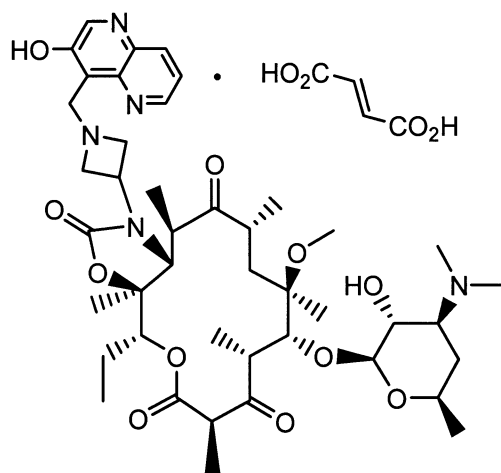
實例

20 本發明可藉以下非限制性實例而進一步闡明。

實例1

3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基

-12,11-(氧基羰基-(1-((3-羥基-[1,5]-萘啶-4-基)甲基)-吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A反丁烯二酸鹽



- 在 THF(410 毫升)內組合 3-羥基-[1,5]-萘啶-4- 甲醛(10 克，57.6毫莫耳)及 3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基-12,11-(氧基羰基-(吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素 A 二鹽酸鹽(41 克，55.3毫莫耳)，然後添加 TEA(21.9 毫升，57毫莫耳)。攪拌該混合物，費時30分鐘，繼而添加三甲基乙酸(21.4 克，210毫莫耳)。將該混合物加熱至回流並在常壓下藉濃縮而移除約600毫升溶劑以確保完全移除水(在該濃縮期間，再添加400毫升水性 THF)。然後將該混合物冷卻至 20-25°C，並於 20-25°C 在攪拌下移至含有三乙醯氧基硼氫化鈉(55.5 克，262毫莫耳)、乙腈(164 毫升)及乙酸乙酯(1230 毫升)之反應燒瓶內。攪拌30分鐘後，添加5%水性碳酸氫鈉(205 毫升)。分離各層。以乙酸乙酯(205 毫升)萃取水性層。以無水硫酸鎂(41 克)處理該等合併有機層，然後添加活性碳(10.3 克)。過濾該混合物並添加反丁烯二酸(4.26 克，36.7毫莫耳)。攪拌所形成混合物，費時至少48小時。藉過濾而收

集該產物並於35°C在真空下乾燥以得到28.72克(55.1%)標題化合物。LCMS：正離子掃描：414 (M/2 + 1)、827 (M + 1)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): [僅特定波峰] δ 8.88 (m, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.30 (dd, J = 2, 9 Hz, 1H)、7.54 (m, 1H)、
 5 6.66 (s, 2H, 反丁烯二酸酯烯烴)、2.79 (s, 6H)、2.59 (s, 3H)、0.98 (d, J = 7 Hz, 3H)、0.85 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例2

3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基-12,11-(氧基羰基-(1-((3-羥基-[1,5]-萘啶-4-基)-甲基)-吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A(游離態鹼)
 10

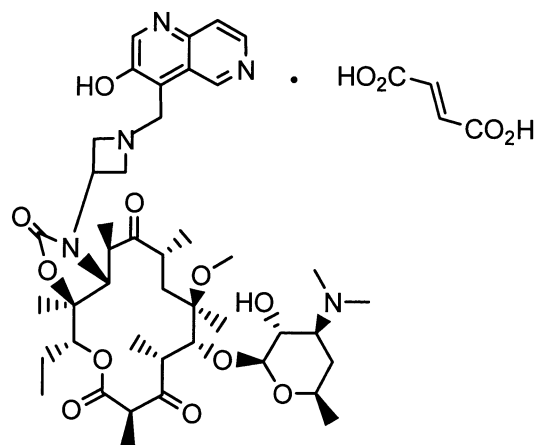
使3-羥基-[1,5]-萘啶-4-甲醛(11克, 63毫莫耳)溶解在3升3頸圓底燒杯內之無水乙腈(1400毫升)中, 繼而添加三乙胺(44毫升, 316毫莫耳)及粉末狀分子篩(47克, 4埃)。於50°C下機械攪拌該混合物, 費時30分鐘, 繼而添加3-去克拉
 15 定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基-12,11-(氧基羰基-(吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A二鹽酸鹽(46.8克, 63.2毫莫耳)。於50°C下再攪拌所形成混合物, 費時1小時, 其後使其冷卻至室溫並以40分鐘小心添加等份數之三乙醯氧基硼氫化鈉(67克, 316毫莫耳)以進行處理。於室溫下攪拌所
 20 形成混合物。費時一夜。接著添加賽力特矽藻土(50克)及MeOH(800毫升)至該反應混合物並經由已預裝填賽力特矽藻土之粗燒結漏斗而過濾以移除該等固體, 經MeOH(約4升)沖洗數次。在旋轉蒸發器上將該有機濾液濃縮至較小體積(約200毫升), 經二氯甲烷(400毫升)稀釋, 轉移至燒瓶、

經水(300毫升)處理並經飽和水性碳酸氫鈉溶液(300毫升)小心處理。接著將所形成溶液移至分液漏斗並經二氯甲烷(5×600毫升)萃取(經小心處理以避免壓力增高)。合併該等有機萃取物，在無水硫酸鈉上乾燥，過濾並真空濃縮至乾燥以得到如褐色固體之粗產物(56克)。然後使該固體溶解在二氯甲烷中並在矽凝膠上進行層析，經乙酸乙酯/MeOH/濃水性氫氧化銨(89/10/1)等離子溶離液溶析以移除部份著色雜質並獲得濃化溶離份。真空乾燥該濃化溶離份，再溶解於二氯甲烷中，然後再於矽凝膠上純化，其係使用溶劑A(乙酸乙酯)及溶劑混合物B(乙酸乙酯/MeOH/濃水性氫氧化銨，89/10/1)之梯度溶析，亦即先以100%溶劑A開始溶析，最後以溶劑A及溶劑B(95/5比率)進行溶析。得到約23克如游離態鹼之純化標題化合物。LCMS：正離子掃描：414(M/2+1)，負離子掃描：825 (M-1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): [僅特定波峰] δ 8.79 (m, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.22 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H)、7.37 (m, 1H)、4.87 (br d, 1H)、4.70 (m, 2H)、4.25 (t, J = 8 Hz, 2H)、2.65 (s, 3H)、2.23 (s, 6H)、0.98 (d, J = 7 Hz, 3H)、0.82 (t, J = 7 Hz, 3H)。

同樣地，可藉熟悉本項技藝者使用文中所述方法以製備以下實例3至10。

實例3

3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基-12,11-(氧基羰基-(1-((3-羥基-[1,6-]萘啶-4-基)-甲基)-吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A反丁烯二酸鹽

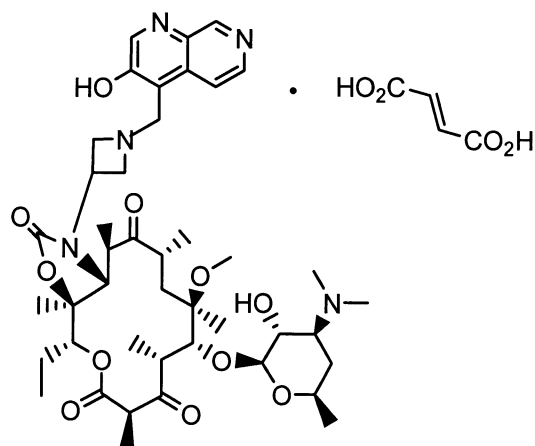


除了使用3-羥基-[1,6]-萘啶-4-甲醛取代3-羥基-[1,5]-萘啶-4-甲醛不同外，以和實例1所述相同之程序，使用類似方法製備標題化合物。

5

實例4

3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基-12,11-(氧基羰基-(1-((3-羥基-[1,7]-萘啶-4-基)-甲基)-吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A反丁烯二酸鹽



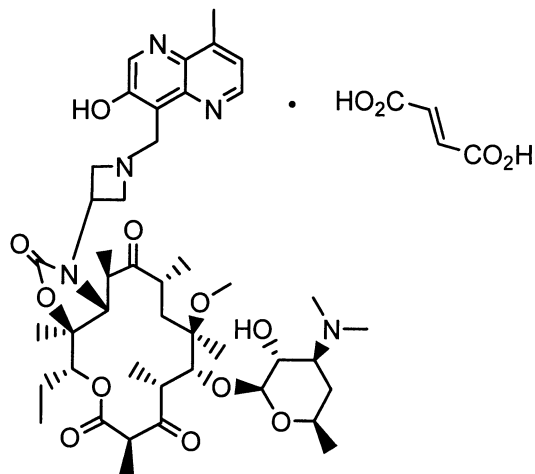
10

除了使用3-羥基-[1,7]-萘啶-4-甲醛取代3-羥基-[1,5]-萘啶-4-甲醛不同外，以和實例1所述相同之程序，使用類似方法製成標題化合物。

實例5

3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基

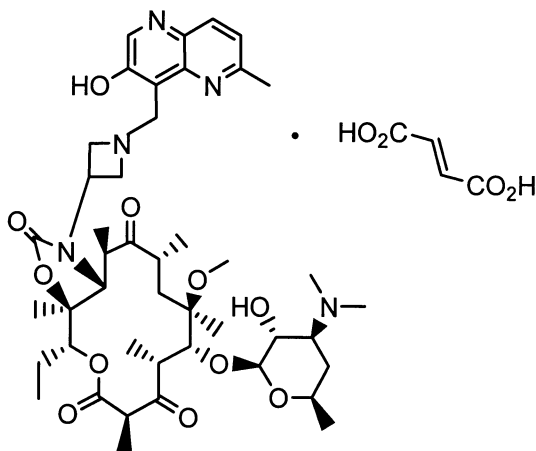
-12,11-(氧基羰基-(1-((3-羥基-8-甲基-[1,5]-萘啶-4-基)-甲
基)-吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A反丁烯二酸鹽



除了使用3-羥基-8-甲基-[1,5]-萘啶-4-甲醛取代3-羥基
5 -[1,5]-萘啶-4-甲醛不同外，以和實例1所述相同之程序，使
用類似方法製備標題化合物。

實例6

3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基
10 -12,11-(氧基羰基-(1-((3-羥基-6-甲基-[1,5]-萘啶-4-基)-甲
基)-吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A反丁烯二酸鹽

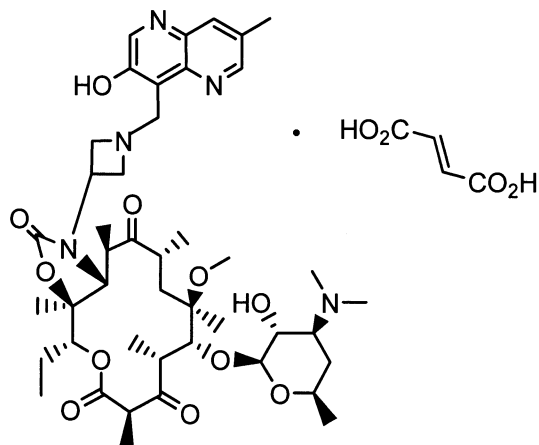


除了使用3-羥基-6-甲基-[1,5]-萘啶-4-甲醛取代3-羥基
-[1,5]-萘啶-4-甲醛不同外，以和實例1所述相同之程序，使

用類似方法製備標題化合物。

實例7

3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基-12,11-(氧基羰基-(1-((3-羥基-7-甲基-[1,5]-萘啶-4-基)-甲基)-吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A反丁烯二酸鹽

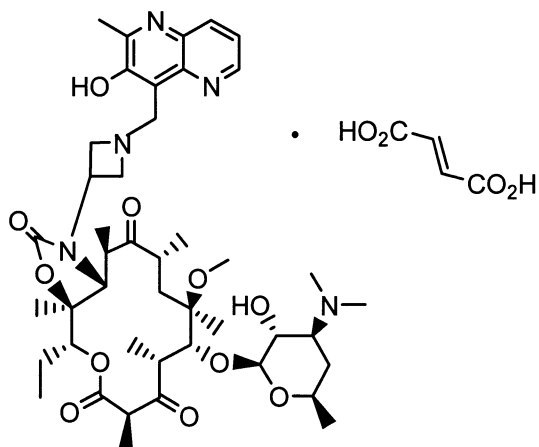


除了使用3-羥基-7-甲基-[1,5]-萘啶-4-甲醛取代3-羥基-[1,5]-萘啶-4-甲醛不同外，以和實例1所述相同之程序，使用類似方法製備標題化合物。

10

實例8

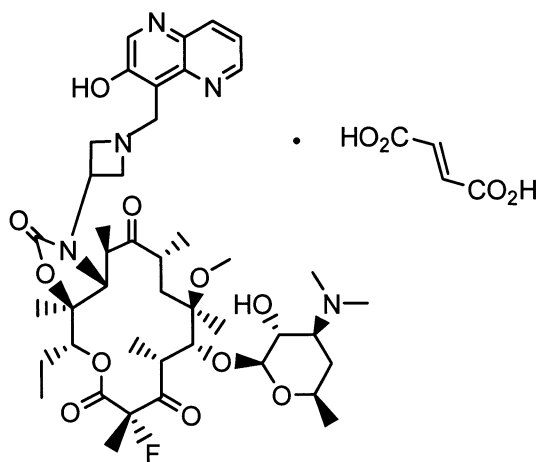
3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基-12,11-(氧基羰基-(1-((3-羥基-2-甲基-[1,5]-萘啶-4-基)-甲基)-吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A反丁烯二酸鹽



除了使用3-羥基-2-甲基-[1,5]-萘啶-4-甲醛取代3-羥基-[1,5]-萘啶-4-甲醛不同外，以和實例1所述相同之程序，使用類似方法製備標題化合物。

實例9

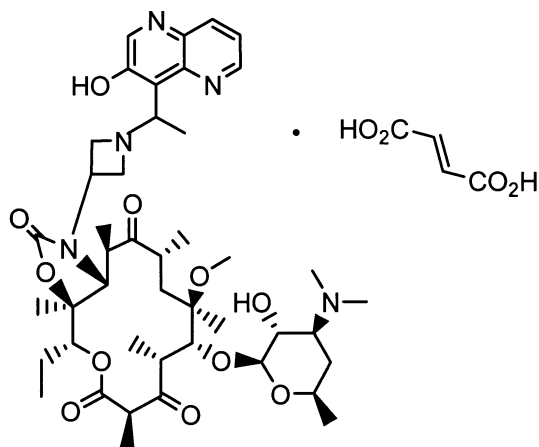
5 2-氟-3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側
氧基-12,11-(氧基羰基-(1-((3-羥基-[1,5]-萘啶-4-基)-甲基)-
吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A反丁烯二酸鹽



除了首先根據圖解2，氟化中間產物(VI)並使(VIII)B與
10 3-羥基-[1,5]-萘啶-4-甲醛偶合不同外，以如同實例1所述之
程序製備標題化合物。

實例 10

3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基
-12,11-(氧基羰基-(1-(1-(3-羥基-[1,5]-萘啶-4-基)-乙基)-吡
15 咁-3-基)-亞胺基)-紅黴素A反丁烯二酸鹽



除了使用 1-(3-羥基)-[1,5]-萘啶-4-基-乙酮取代 1-[1,8]-萘啶-4-基-乙酮不同外，以類似 2006 年 6 月 29 日公開之 WO 2006/067589 中所述之實例 1.25 的製法 28 製備標題化合物。

5

生物性質

該等式(I)化合物可單獨或與其它抗細菌劑一起用於預防及/或治療細菌感染。

在某些實施例中，本發明化合物具有廣範圍之抗細菌活性及/或能有效對抗各種相關的感染菌株。例如使用標準
 10 微量滴定微生物液體培養基連續稀釋試驗，已證明本發明化合物具有可抗多種致病微生物之合適程度的活性，該等微生物包括以下菌株：金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌、黏膜炎莫拉克氏菌、釀膿鏈球菌、及流行感冒嗜血桿菌，其
 15 包括抗藥性菌株。因此可使用本發明化合物以，例如治療及/或預防人類及動物之多種由致病細菌所導致的疾病。

含有具有 ermA、ermB 或 ermC 名稱之基因的細菌菌株由於藉 Erm 甲基酶而修飾(甲基化作用)23S rRNA，藉此通常減弱所有 3 種抗生素之結合性，所以對某些巨環內酯、林可斯醯胺(lincosamide)、及鏈陽菌素 B(streptogramin B)抗生

素具抗藥性。含巨環內酯外排基因之其它菌株亦業經描述。例如msrA可將葡萄球菌中之外排系統的組份編碼，其可防止某些巨環內酯及鏈陽菌素積聚，而mefA/E可將似乎僅外排巨環內酯之穿透膜蛋白質編碼。可發生巨環內酯抗
5 生素之失活作用且可藉該2'-羥基(mph)之磷酸化反應或藉巨環系內酯(酯酶)之分裂而媒介該失活作用。“AcrAB”或“似AcrAB”表示內因性多藥物外排泵存在於該菌株內。

可藉化合物之抑制特定病原菌株之生長的作用而證明抗細菌及原蟲病原之活性。文中描述之檢定包括組成一組
10 細菌菌株，使其包括各種目標病原性種類，其包括業經說明之抗巨環內酯機制的代表。包含該篩檢小組之細菌病原係示於下表中。在許多情況下，可使用該易受巨環內酯影響之母菌株及自其衍生之抗巨環內酯菌株以更精確評估該化合物防止抗藥機制之作用。在微量滴定盤內進行該檢定
15 並根據 The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)指引所公開之以下資料而解釋：Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition (M7-A7) and Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility
20 Testing; 17th Informational Supplement (M100-S17)；該MIC係用以比較菌株。首先使化合物溶解在DMSO中以呈40毫克/毫升儲備溶液之形式。

菌株命名巨環內酯抗藥性機制(s)

釀膿鏈球菌1079	ermB
肺炎鏈球菌1016	(易受影響)
肺炎鏈球菌1095	ermB
肺炎鏈球菌1175	mefA
流行感冒嗜血桿菌1218	(易受影響)

表1登錄可證明實例1及比較用的藥物紅黴素及泰利黴素(telithromycin)抗主要呼吸病原之抗細菌活性的活體外資料。巨環內酯係用於輕度至中度社區感染性肺炎之短期治療(<10天)，及用於慢性支氣管炎、竇炎、急性中耳炎、及扁桃腺炎/咽炎之惡化(≤5天)。在本群組組內之主要病原包括肺炎鏈球菌、釀膿鏈球菌、流行感冒嗜血桿菌、及黏膜炎莫拉克氏菌。下文表示實例1及比較用的藥劑抗這些主要病原之MIC(範圍MIC₅₀、MIC₉₀)。實例1之抗巨環內酯抗藥性肺炎鏈球菌菌株的活體外活性類似泰利黴素。實例1之抗含mefA之釀膿鏈球菌菌株的活性類似泰利黴素。然而，當比較抗含ermB的釀膿鏈球菌分離物之MIC_{90s}時，證明實例1比泰利黴素高16倍。該實例1及泰利黴素抗82種泰利黴素敏感性流行感冒嗜血桿菌菌株之MIC_{90s}皆為4微克/毫升。當評估抗12種泰利黴素中間型流行感冒嗜血桿菌分離物時，該實例1及泰利黴素之MIC_{90s}皆為8微克/毫升。就抗黏膜炎莫拉克氏菌而言，該實例1之活體外活性稍優於泰利黴素(其MIC_{90s}分別為0.06及0.25微克/毫升)。

表1. 實例1及比較用的藥劑抗特定人類呼吸病原之活體外
活性

有機體(n)	遺傳型	化合物	MIC(微克/毫升)		
			範圍	MIC ₅₀	MIC ₉₀
肺炎鏈球菌(34)	ermB	實例1	≤0.0625-2	≤0.0625	1
		紅黴素	8->64	>64	>64
		泰利黴素	≤0.0625-1	≤0.0625	0.5
肺炎鏈球菌(39)	mefA	實例1	≤0.06-1	0.125	0.5
		紅黴素	2-16	8	16
		泰利黴素	≤0.06-0.5	0.125	0.5
肺炎鏈球菌(45)	ermB/ mefA	實例1	≤0.0625-1	0.5	1
		紅黴素	16->64	>64	>64
		泰利黴素	≤0.0625-1	0.5	0.5
釀膿鏈球菌(25)	ermB	實例1	≤0.06-4	1	2
		羥胺苄青黴素	0.002-0.0156	0.0078	0.0078
		紅黴素	4->64	>64	>64
		泰利黴素	≤0.06-64	8	32
釀膿鏈球菌(23)	mefA	實例1	0.5-1	0.5	1
		羥胺苄青黴素	0.004-0.03	0.008	0.016
		紅黴素	8-32	8	16
		泰利黴素	0.25-2	0.5	0.5
流行感冒嗜血桿菌(82)	泰利黴素 (易受影響)	實例1	1-8	2	4
		紅黴素	1-16	8	16
		泰利黴素	0.25-4	1	4
流行感冒嗜血桿菌(12)	泰利黴素 (中間型)	實例1	4-8	4	8
		紅黴素	8-16	16	16
		泰利黴素	8	8	8
黏膜炎莫拉克氏(30)		實例1	0.008-0.25	0.03	0.06
		紅黴素	0.03-1	0.25	0.25
		泰利黴素	0.006-0.5	0.125	0.25

實例1之抗非典型肺炎病原的活體外活性

- 5 巨環內酯種類之抗生素一直是選用以治療藉被分類為
非典型病原之有機體，其包括肺炎黴漿菌(M.

pneumoniae)、嗜肺退伍軍人協會桿菌、鳥分枝桿菌 (Mycobacterium avium)、及肺炎披衣菌 (C. pneumoniae) 所引起之肺炎的治療劑。表2係表示實例1抗這些病原菌之一(嗜肺退伍軍人協會桿菌)的活體外活性特徵。已證明實例1之

5 抗10種嗜肺退伍軍人協會桿菌分離物的活性相當於阿齊黴素及泰利黴素。

表2. 實例1抗引起非典型肺炎之病原的活體外抗細菌活性

有機體(n)	遺傳型	化合物	MIC(微克/毫升)		
			範圍	MIC50	MIC90
嗜肺退伍軍人協會桿菌(10)	NA	實例1	0.008-0.03	0.016	0.03
		阿齊黴素	0.03-0.06	0.06	0.06
		泰利黴素	0.016-0.03	0.016	0.016

在某些實施例中，可使用本發明化合物以抗巨環內酯

10 抗藥性或多藥物抗藥性細菌菌株。例如在某些實施例中，本發明化合物具有抗藥性釀膿鏈球菌菌株，其包括以甲基化反應為主之抗藥性，諸如ermB的合適活性。因此本發明包括使用該等化合物以利用此等合適性質。

人類肝新陳代謝及CYP3A抑制作用之活體外評估

15 如藉人類肝新陳代謝及CYP3A抑制作用之活體外評估而測定，本發明該等式(I)化合物具有高所欲代謝性質。

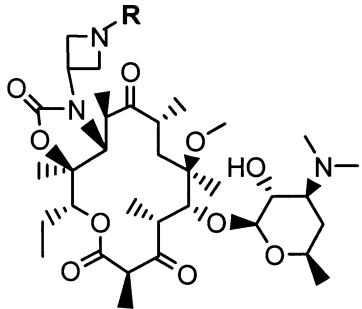
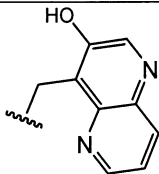
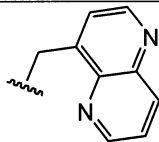
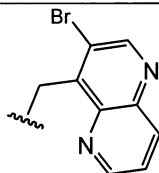
分別如2006年6月29日公開之WO 2006/067589中之 Examples 1.26及1.106所述，已證明該3-羥基取代之類似物 (Example 1)的人類肝微粒體(HLM)萃取比(ER)低於未經取

20 代之類似物(Comparative Examples A)或3-溴-取代之類似物 (Comparative Examples B)。人類肝微粒體萃取比為在人類

肝臟內該化合物藉藥物代謝酶，特別為細胞色素P450s而代謝之速率的表示。Example 1之萃取比低於Comparative Examples A及B，因此可預期在人類體內顯示較低清除率，所以僅需要較低劑量即可獲得相同藥效。其結果揭示在下表3之標記為“HLMER”欄中。

如自下表3中所示之較高 K_i 值可知，亦證明Example 1對於細胞色素P450 3A (CYP3A)之親和力低於該未經取代之類似物(Comparative Example A)或溴-取代之類似物(Comparative Example B)。CYP3A為人類肝臟內之主要藥物代謝酶，其可催化約50%所有藥物之代謝作用。CYP3A之抑制作用可導致藥物-藥物交互作用。最常市售之巨環內酯/酮巨環內酯為CYP3A之時間依存性抑制劑。使用人類肝微粒體及適於CYP3A活性之探針基質(咪達唑侖(midazolam))進行時間依存性抑制作用(TDI)的活體外評估。具有較低 K_i 值及/或較高 k_{inact} 值對於CYP3A具有較高親和力，因此對於藥物-藥物交互作用具有較大潛力。如表3所示，在該CYP3A TDI檢定中，於[1,5]-萘啶(Example 1)之第3位置的羥基化反應所獲得之 K_i 比該未經取代之類似物(Comparative Example A)或溴-取代之類似物(Comparative Example B)增加約10倍。就共投與CYP3A基質而言，在該曲線下之面積(AUC)中，實例1所發現之該增加 K_i 的經預測倍數變化低於Comparative Examples A及B。

表3

		CYP3A時間依存性抑制作用			
化合物名稱	R	HLM ER	K _I (μM)	k _{inact} (分 ⁻¹)	在CYP3A基質 之AUC中的預 測倍數變化
實例1		<0.32	24	0.024	1.3
比較例A		0.70	2.0	0.028	5.4
比較例B		0.91	2.8	0.029	4.2

使用以下檢定程序以測定本發明式(I)化合物之代表性實例及兩比較例的HLM ER(人類肝微粒體萃取比)及CYP3A時間依存性抑制作用。

5 用於人類肝新陳代謝及CYP3A抑制作用之活體外評估的檢定程序

HLM ER：(人類肝微粒體萃取比)。本檢定程序可測定由於NADPH依存性氧化代謝作用，經過一般時間後化合物在人類肝微粒體系統內之清除率。這些資料係用以估計特

10 定化合物之人類肝代謝清除率。其結果之範圍可以自0.32

至0.99。小於0.32之值代表該檢定之低限且表示低清除率化合物。在0.33至0.70範圍內之值表示中等清除率，而大於0.70之值表示高清除率。

檢定程序：於37°C下使用10mM氯化鎂(MgCl₂)在1μM

- 5 人類肝微粒體(最終CYP濃度=0.50μM)之0.1M磷酸鉀緩衝劑(pH=7.4)內培育最終濃度為1μM之巨環內酯試驗化合物。於37°C下預培育該反應混合物，費時5分鐘，然後添加β菸鹼醯胺腺嘌呤磷酸二核苷酸酯還原之四鈉鹽(NADPH)(1.0mM)。於0、5、10、20、30及45分鐘下移除該
- 10 培育混合物之整份。在含內標準物之乙腈中中止各該整份之反應。離心處理試樣並藉液相層析法/質譜測定法(LC/MS/MS)以使用適於各試驗化合物之多反應監測模式的Sciex API4000分析所形成上澄清液。使用試驗化合物之峰面積回應對該內標準物之峰面積回應的比率以計算消失
- 15 速率。

- 測定各次培育之第一階消失速率常數，其係藉畫出自然對數(LN)基質濃度(峰面積比，藥物/內標準物)對培育時間之曲線並使用可獲得精確的第一階衰變曲線之資料以測定回歸線(k)之斜率。根據以下方程式而計算經預測肝清除
- 20 率(CL_H)及萃取比：

$$t_{1/2} = \frac{\text{LN}(2)}{-k}$$

$$\text{CL}'_{\text{int}} = \frac{\text{LN}(2)}{t_{1/2}(\text{分})} \times \frac{21\text{克肝}}{\text{BW之公斤數}} \times \frac{\text{毫升培育}}{\text{微粒體蛋白質之毫克數}} \times \frac{45\text{毫克微粒體蛋白質}}{\text{肝之克數}}$$

$$CL_H = \frac{Q_H \cdot CL'_{int}}{Q_H + CL'_{int}}$$

萃取比(ER) = CL_H/Q_H

其中之常數如下：

-肝重 = 21克/公斤[人類]

5 -培育中之微粒體蛋白質 = 1.52毫克/毫升

-肝蛋白質 = 45毫克/克[人類]

-肝血流量(QH) = 20毫升/分/公斤[人類]

CYP3A時間依存性抑制作用：本檢定係測定該試驗化合物以預培育時間依存性方式抑制CYP3A的作用。大多數市售巨環內酯及酮巨環內酯為CYP3A之時間依存性抑制劑，其性質可導致與CYP3A基質產生藥物-藥物交互作用。本檢定法可測定該試驗化合物用於抑制CYP3A之效力(K_I)及CYP3A失活之速率(k_{inact})。這2項參數可以併用該試驗化合物之估計人類有效濃度以預測在人類體內之藥物-藥物交互作用之潛力。

檢定程序：初級培育：於37°C下以0.7毫升總體積非密封性在NADPH再生系統[含 β -NADP-Na(0.54mM)、MgCl₂(11.5mM)、外消旋(dl)-異檸檬酸(6.2mM)、及異檸檬酸脫氫酶(0.5單位/毫升)]存在下，100mM KH₂PO₄(pH 7.4)中預培育經匯集之肝微粒體(0.5 μ M最終CYP濃度)。5分鐘後，添加7微升整份之試驗化合物(在DMSO中之100X儲備溶液：以產生0、1、5、10、50或100 μ M之最終濃度)。於時間0、5、10、20、及30分下移除36微升整份之該初級培

育混合物並移至如下述之次級培育。

次級培育：於37°C下，非密封性以0.7毫升總體積在100mM KH_2PO_4 (pH 7.4)中進行含咪達唑侖(30 μM _{final})及NADPH再生系統(如上文初級培育所述)之次級培育共3
5 次。藉添加36微升初級培育混合物而開始反應並進行培育，費時(總反應時間)4分鐘。於0.025 μM 之CYP濃度下，就該4分鐘反應時間而言，先前已確認反應速度為線性。經該4分鐘反應時間後，以300微升具有內標準物之冰冷乙腈中止100微升反應混合物之反應。使該等乙腈溶液經渦旋並
10 離心處理，且藉使用具有多反應監測功用之Sciex API4000的LC/MS/MS而分析所形成上澄清液之1'-羥基咪達唑侖形成。使用該分析物(1'-羥基咪達唑侖)之峰面積回應對該內標準物之峰面積回應的比率以進行定量分析。

測定以預培育時間及試驗化合物濃度為變數之1'-羥基
15 咪達唑侖的形成。藉將於零預培育時間下所形成之1'-羥基咪達唑侖的數量設定為100%而使數據轉化成殘留活性%。以預培育時間為變數，畫出各試驗化合物濃度之該殘留活性%的自然對數(Ln)之曲線圖並藉計算該殘留活性%曲線之線性部份的斜率而測定各濃度之失活速率(k_{obs})。然後形
20 成 k_{obs} 對濃度之圖，且使用3-參數雙曲線擬合程式(SigmaPlot v8.0)，藉本圖之非線性回歸而計算 K_{I} 及 k_{inact} 參數。如Mayhew等人在Drug Metab Dispos., 28(9):1031-7 (2000)中所述，藉將該等活體外 K_{I} 及 k_{inact} 參數併入以下穩態方程式內而評估時間依存性抑制作用對活體內CYP3A活性

之影響的估算值。

$$\frac{AUC_{inh}}{AUC} = \frac{k_{deg} + \frac{[I] \times k_{inact}}{[I] + K_I}}{k_{deg}}$$

該等名詞之定義如下：

- 就僅可藉 CYP3A 代謝作用而排除之共投與藥物而言， AUC_{inh}/AUC (aka “Predicted Fold Change in AUC”) 為在抑制劑存在下在血漿濃度-時間曲線下之面積 (AUC_{inh}) 及在無抑制劑存在下之 AUC 的比率。

k_{deg} 代表經估計之 CYP3A 的活體內降解速率常數。使用 0.0005分鐘^{-1} ($t_{1/2}$ 約 23 小時) 之值。

- 10 k_{inact} 代表活體外測定之最大失活速率。

K_I 代表活體外測定之可導致 50% 最大失活作用的抑制劑濃度。

- $[I]$ 代表活體內抑制劑之經預測自由性穩態平均濃度。於 $[I]$ 值係於 $0.17 \mu\text{M}$ 下經估計， $0.17 \mu\text{M}$ 係為酮巨環內酯之經估計有效非結合性穩態平均濃度。

【圖式簡單說明】

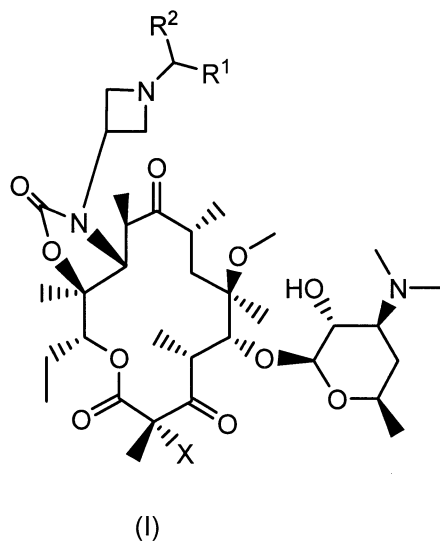
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

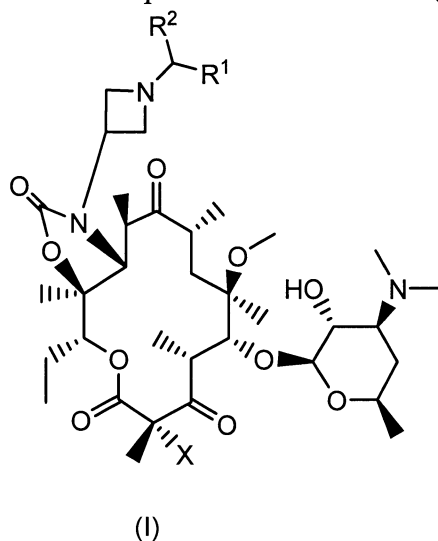
本發明係有關於式(I)化合物：



其中 R^1 、 R^2 、及X如文中定義。本發明亦有關於使用式(I)化合物之藥學組成物及治療細菌感染之方法。

六、英文發明摘要：

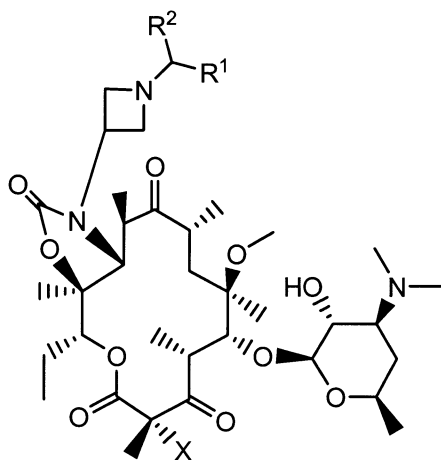
The invention relates to compounds of Formula (I):



wherein R^1 , R^2 , and X are as defined herein. The invention also relates to pharmaceutical compositions and methods of treating bacterial infections using compounds of Formula (I).

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其藥學上可接受鹽：



(I)

其中 R^1 係選自以下所組成之群組：3-羥基-[1,5]-
 5 啖-4-基、3-羥基-[1,6]-
 啖-4-基、及3-羥基-[1,7]-
 啖-4-基，其中該等3-羥基-[1,5]-
 啖-4-基、3-羥基-[1,6]-
 啖-4-基、及3-羥基-[1,7]-
 啖-4-基可選擇性經一選自由
 (C_1 - C_3)烷基、環丙基、及環丁基所組成之群組的基團取代；

R^2 係選自由氫、甲基、及乙基所組成之群組；且

10 X為氫或氟。

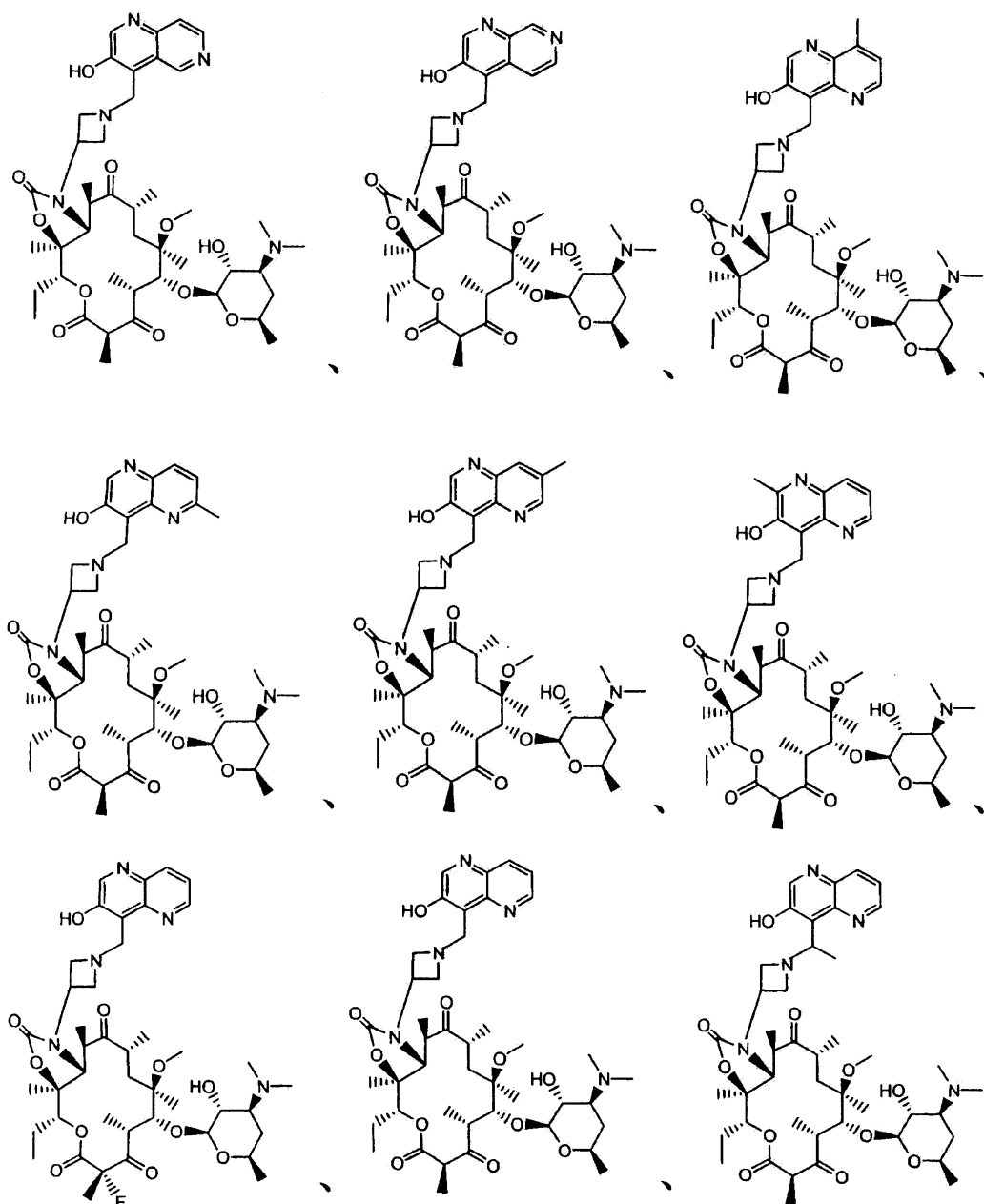
2. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受鹽，
 其中 R^1 為3-羥基-[1,5]-
 啖-4-基。
3. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受鹽，
 其中 R^1 為3-羥基-[1,6]-
 啖-4-基。
- 15 4. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受鹽，
 其中 R^1 為3-羥基-[1,7]-
 啖-4-基。
5. 如申請專利範圍第1至4項中任一項之化合物或其藥學
 上可接受鹽，其中該3-羥基-[1,5]-
 啖-4-基、3-羥基

-[1,6]-萘啶-4-基、及3-羥基-[1,7]-萘啶-4-基係經甲基取代。

6. 如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物或其藥學上可接受鹽，其中 R^2 為氫。

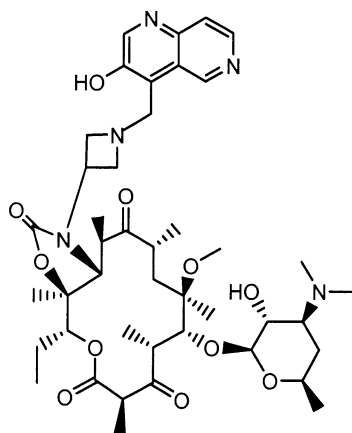
5 7. 如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物或其藥學上可接受鹽，其中 R^2 為甲基。

8. 一種選自以下所組成之群組的化合物：



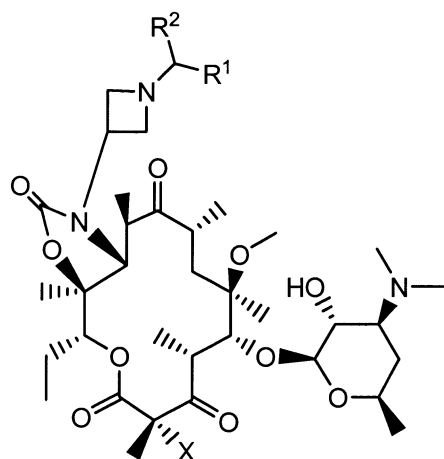
或其藥學上可接受鹽。

9. 如申請專利範圍第8項之化合物，其係為



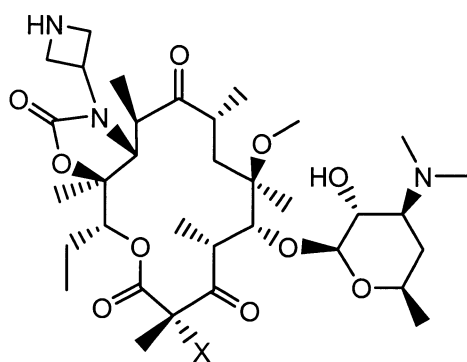
或其藥學上可接受鹽。

- 5 10. 一種藥學組成物，其包含申請專利範圍第1至9項中任一
項之化合物或其藥學上可接受鹽、以及一藥學上可接受
載劑。
11. 一種如申請專利範圍第1至9項中任一項之式(I)化合物
或其藥學上可接受鹽在製備一用於治療哺乳動物之細
10 菌感染的藥物之用途。
12. 一種如申請專利範圍第1至9項中任一項之式(I)化合物
或其藥學上可接受鹽在製備一用於治療由膿腫鏈球菌
(*Streptococcus pyogenes*)、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus*
pneumoniae)、流行感冒嗜血桿菌 (*Haemophilus*
15 *influenzae*)或黏膜炎莫拉克氏菌(*Moraxella catarrhalis*)
中至少一者所導致之感染之藥物的用途。
13. 一種製備式(I)化合物



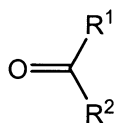
(I)

或其藥學上可接受鹽之方法，其包括第一步驟：在酸觸媒及極性非質子性溶劑存在下，使式(VIII)化合物



(VIII)

5 與式(IC)化合物



(IC)

進行反應以形成摻合物；

及第二步驟：以還原劑處理該摻合物；

10 其中R¹係選自以下所組成之群組：3-羥基-[1,5]-茶啉-4-基、3-羥基-[1,6]-茶啉-4-基、及3-羥基-[1,7]-茶啉-4-基，其中該3-羥基-[1,5]-茶啉-4-基、3-羥基-[1,6]-茶啉-4-

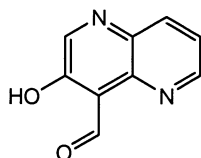
基、及3-羥基-[1,7]-萘啶-4-基可選擇性經一選自由(C₁-C₃)

烷基、環丙基、及環丁基所組成之群組的基團取代；

R²係選自由氫、甲基、及乙基所組成之群組；以及

X為氫或氟。

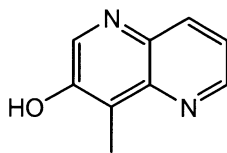
- 5 14. 一種3-去克拉定糖基-11,12-二去氧基-6-O-甲基-3-側氧基-12,11-(氧基羰基-(1-((3-羥基-[1,5]-萘啶-4-基)-甲基)-吡啶-3-基)-亞胺基)-紅黴素A反丁烯二酸鹽。
15. 一種製備式(C)化合物之方法，



10

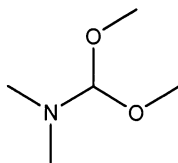
(C)

其包括第一步驟：在鹼存在下，使式(IX)化合物



(IX)

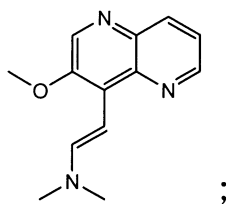
與式(X)化合物



15

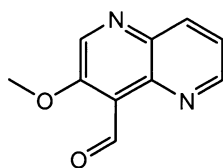
(X)

進行反應以製備式(XI)化合物



(XI)

第二步驟：在水中使式(XI)化合物與過碘酸鈉進行反應以形成式(XII)化合物



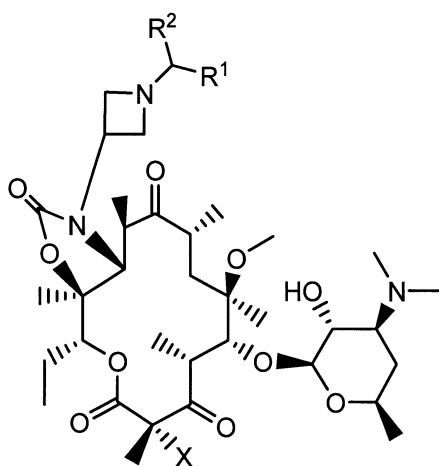
(XII)

及第三步驟：式(XII)化合物在LiCl或HCl中進行反應以形成式(C)化合物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)